

Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких

З.Р.Айсанов, Ю.К.Новиков
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Кафедра пульмонологии, Москва

Представлены новые данные о механизмах действия и эффективности антихолинергических препаратов (тиотропия и ипратропия) в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких в свете новой классификации болезни.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, антихолинергики, тиотропий.

Anticholinergic drugs in chronic obstructive pulmonary disease treatment

Z.R.Aisanov, Yu.K.Novikov
Pulmonology Department, N.I. Pirogov RNRMU, Moscow

The article presents new data on mechanisms of action and effectiveness of anticholinergic drugs (tiotropium bromide and ipratropium bromide) in the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), according to the new classification of this disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, anticholinergic drugs, tiotropium bromide.

Одной из основных целей лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является воздействие на повышенное бронхиальное сопротивление в результате сужения просвета бронхов, в основе которого лежат воспалительные изменения слизистой дыхательных путей, бронхоконстрикция, как следствие сокращения гладких мышц, присутствие мокроты в просвете дыхательных путей и ремоделирование легочной ткани.

Среди сегодняшних возможностей в лечении больных ХОБЛ наиболее важной остается бронходилатационная терапия, которая последние годы непрерывно совершенствуется. Появляются новые более удобные медленно высвобождающиеся лекарственные формы, средства доставки ингаляционных продуктов, комбинированные препараты. Тем не

Рис. 1. Парасимпатическая нервная система при ХОБЛ [2]



менее, на сегодня нет абсолютно убедительных доказательств того, что какое-либо терапевтическое вмешательство (за исключением отказа от курения), способно кардинально повлиять на один из основных признаков ХОБЛ, определяющий прогрессирование заболевания – повышенную скорость снижения легочной функции [1].

Руководства по бронходилатационной терапии рекомендуют антихолинергические препараты (АХЭ) – ипратропия бромид и тиотропия бромид как поддерживающую терапию первого ряда для пациентов с постоянными симптомами ХОБЛ (GOLD-2011) [1]. Положительные эффекты антихолинергиков, наиболее долго применяемым и изученным из которых является ипратропия бромид, объясняются их влиянием на повышенный холинергический тонус дыхательных путей у пациентов ХОБЛ, который приводит к сужению их просвета. Холинергический тонус оказывает большее влияние на сопротивление дыхательных путей и является важным компонентом обратимости бронхиальной обструкции при ХОБЛ, а антихолинергические препараты обладают мощным бронхорасширяющим эффектом. Преимуществом АХЭ являются так же их минимальные побочные кардиостимулирующие эффекты по сравнению с β_2 -агонистами.

Механизмы действия антихолинергиков

Основной точкой приложения АХЭ группы препаратов является их влияние на холинергическую иннервацию бронхов, определяющую бронхотонус в покое у больных ХОБЛ. Холинергические пути могут быть активированы как внешними раздражителями (табачный дым и загрязняющие вещества окружающей среды), так и медиаторами воспаления (рис. 1).

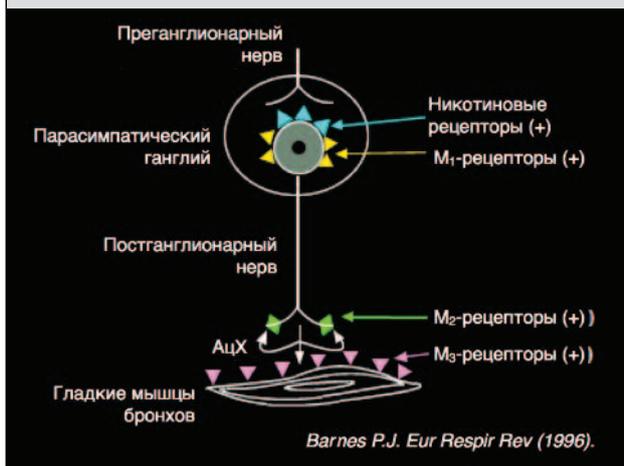
Афферентные сигналы при этой активации передаются от гортани, пищевода и легких, а эфферентные – по блуждающему нерву. Холинергические волокна блуждающего нерва передают сигналы в парасимпатические ганглии, находящиеся в стенках бронхов, вследствие чего постганглионарные пути высвобождают ацетилхолин (АцХ). Высвобождение АцХ в клетки гладкой мускулатуры бронхов и подслизистых желез вызывает сужение просвета бронхов и секрецию слизи [2].

Сведения об авторе:

Айсанов Заурбек Рамазанович – д.м.н., профессор кафедры пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Новиков Юрий Константинович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Рис. 2. Подтипы мускариновых рецепторов бронхов [3]



В бронхах человека идентифицировано три отдельных подтипа мускариновых рецепторов (M_1 , M_2 и M_3), которые играют разную функциональную роль (рис. 2) [3]:

- M_1 -рецепторы локализованы в парасимпатических ганглиях и ответственны за холинергическую нейротрансмиссию и передачу импульса в ганглии, тем самым усиливая влияние холинергического рефлекса в бронхах. Блокада M_1 -рецепторов вызывает бронходилатацию и снижает рефлекторную бронхоконстрикцию. M_1 -рецепторы выявлены так же в разных экзокринных железах.
- M_2 -рецепторы присутствуют в миокарде и гладкой мускулатуре и расположены на постганглионарных холинергических нервных волокнах. Их действие построено на принципе отрицательной биологической обратной связи. Стимуляция M_2 -рецепторов тормозит высвобождение ацетилхолина, а блокада – приводит к усилению высвобождения ацетилхолина и бронхоконстрикции.
- M_3 -рецепторы, локализованные в гладкой мускулатуре дыхательных путей и слизистых железах

отвечают за бронхоконстрикцию и секрецию слизи. Их стимуляция опосредуют бронхоконстрикторные и секреторные эффекты ацетилхолина на бронхи. Блокада M_3 -рецепторов оказывает бронхорасширяющее действие.

Ипратропия бромид

Самым широко и длительно применяемым АХЭ препаратом в лечении ХОБ является ипратропия бромид (ИБ), который используется во врачебной практике с 1987 г. – в форме дозируемого ингалятора. В отличие от первого АХЭ препарата – атропина ИБ не оказывает значимого воздействия на ЦНС, слабо абсорбируется из легких и ЖКТ и не угнетает мукоцилиарный клиренс [4, 5].

Считается, что степень бронходилатации после применения ИБ отражает парасимпатический тонус. У здоровых лиц ингаляция ИБ оказывает протективный эффект и предотвращает бронхоконстрикцию, вызванную ингаляцией различных раздражающих веществ, таких как диоксид серы, озон, сигаретный дым и др. ИБ так же обладает способностью снижать чувствительность дыхательных путей к метахолину, гистамину и брадикинину [4, 5]. Тахифилаксии к ИБ не отмечалось, а его эффективность не уменьшалась при регулярном использовании в течение нескольких лет [5].

Препарат так же показал свою способность снижать степень выраженности одышки, повышать переносимость физической нагрузки и улучшать газообмен у больных ХОБЛ [6].

В одном из наиболее крупных исследований – Lung Health Study [7], в котором исследовалась эффективность влияния отказа от курения на скорость снижения легочной функции у 5887 курильщиков с применением ИБ и без него было показано, что препарат вызывал повышение показателя ОФВ₁ в течение первого года. После этого группа, принимавшая ИБ, демонстрировала ту же скорость снижения легочной функции, что и пациенты группы сравнения в течение 4 лет.

Информация о препарате

СПИРИВА® (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ), Германия
Тиотропия бромид
Капсулы с порошком для ингаляций, 18 мкг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тиотропия – антимускариновый препарат продолжительного действия, в клинической практике часто называемый антихолинергическим средством. Он обладает одинаковым сродством к различным подтипам мускариновых рецепторов от M_1 до M_5 . Результатом ингибирования M_3 -рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется не менее 24 ч. Значительная продолжительность действия связана, вероятно, с очень медленной диссоциацией от M_3 -рецепторов, по сравнению с ипратропиумом. При ингаляционном способе введения тиотропия как N-четвертичное антихолинергическое средство оказывает местный избирательный эффект, при этом в терапевтических дозах не вызывает системных антихолинергических побочных эффектов. Диссоциация от M_2 -рецепторов происходит быстрее, чем от M_3 . Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Бронходилатация после ингаляции тиотропия является следствием местного, а не системного эффекта.

Было показано, что Спирива значительно увеличивает функцию легких (объем форсированного выдоха в 1 сек ОФВ₁, жизненную емкость легких ЖЕЛ) спустя 30 мин после однократной дозы на протяжении 24 ч. Фармакодинамическое равновесие достигалось в течение первой недели, а выраженный бронходилатирующий эффект наблюдался на 3-й день.

Спирива значительно увеличивает утреннюю и вечернюю пиковую потоковую скорость выдоха, измеряемую больными. Бронходилатирующий эффект Спиривы, оцениваемый на протяжении года, не выявил проявлений толерантности.

Спирива значительно снижает число обострений ХОБЛ, и увеличивает период до момента первого обострения по сравнению с плацебо. Спирива значительно улучшает качество жизни. Это улучшение наблюдается на протяжении всего периода лечения. Было показано, что Спирива значительно снижает количество случаев госпитализации, связанной с обострением ХОБЛ и увеличивает время до момента первой госпитализации.

ПОКАЗАНИЯ

Спирива показана в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему (поддерживающая терапия при сохраняющейся одышке и для предупреждения обострений).

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, С осторожностью, Беременность и лактация, Способ применения и дозы, Инструкция по применению прибора ХандиХалер®, Побочные эффекты, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.



Глобальное исследование
в области ХОБЛ

**СПИРИВА® продемонстрировала
долгосрочное положительное влияние
на клиническое течение ХОБЛ, по данным
4-х летнего глобального исследования UPLIFT®^{2,3} :**

- ▶ Стойкое улучшение функции легких и повышение качества жизни
- ▶ Снижение риска обострений и связанных с ними госпитализаций
- ▶ Влияние на смертность

**Назначайте СПИРИВУ® раньше и помогайте
вашим пациентам сохранить более активный
образ жизни^{1,2,3}**



РАННЕЕ НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ

**сохранение активного
образа жизни завтра**

* Изучение долгосрочного влияния тиотропия на функцию легких

† Первичные точки оценки степени снижения функции легких (пре- и постбронходилатационный ОФВ1), были статистически не достоверны. Вторичные конечные точки включали оценку: улучшения функции легких и качества жизни, частоты обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций, а так же смертности.

Литература:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary). Updated 2007. <http://www.goldcopd.com>. Accessed September 5, 2008.
2. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT® (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:1543-1554.
3. Авдеев С.Н., Результаты глобального исследования UPLIFT: Влияние тиотропия на течение ХОБЛ., Справочник поликлинического врача, 2008, №14-15, стр.30-35.



Представительство компании Pfizer в России
123317, Москва, Пресненская наб., д.10
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 2875000
Факс: +7 (495) 2875300



**Boehringer
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44
Факс: +7 (495) 544 56 20

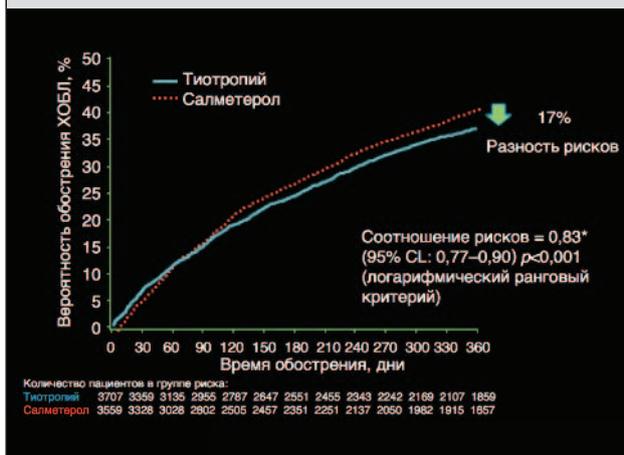
SPIRIVA®
(tiotropium)



Жизнь. Продолжение следует.

Имеются противопоказания, проконсультируйтесь у врача.
Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по
применению препарата. Препарат СПИРИВА® разработан компанией Boehringer
Ingelheim, его продвижение осуществляют компании Pfizer и Boehringer Ingelheim.
Рег. номер: П №014410/01 от 19.11.2007. Отпечатано в России. SP-1-2009. На правах рекламы.

Рис. 3. Время до первого обострения под влиянием тиотропия и салметерола [15]



Таким образом, препарат продемонстрировал кратковременное изменение легочной функции, обусловленное бронходилатационным эффектом.

Кроме того, в некоторых исследованиях было показано, что ИБ обладает более мощным и продолжительным бронхорасширяющим эффектом, чем бета-агонист метапротеренол [8] и вызывает выраженную бронходилатацию у пациентов, не отвечающих на симпатомиметики [9].

В 12-недельном рандомизированном исследовании у 223 пациентов с ХОБЛ при сравнении эффективности небулизированных препаратов ИБ (500 мкг 3 раза в сутки) и альбутерола (2500 мкг 3 раза в сутки) было показано, что оба препарата вызвали клиническое улучшение. Однако в группе ИБ были отмечены достоверно большие положительные изменения количественных показателей симптоматики и качества жизни [10].

ИБ и β -адренергические препараты короткого действия не являются альтернативными, так как имеют физиологические различия в механизмах действия (влияние на дыхательные пути разного калибра, разные точки приложения). Именно это послужило основанием к созданию эффективных комбинаций этих препаратов, например таких как Беродуал.

Тиотропия бромид

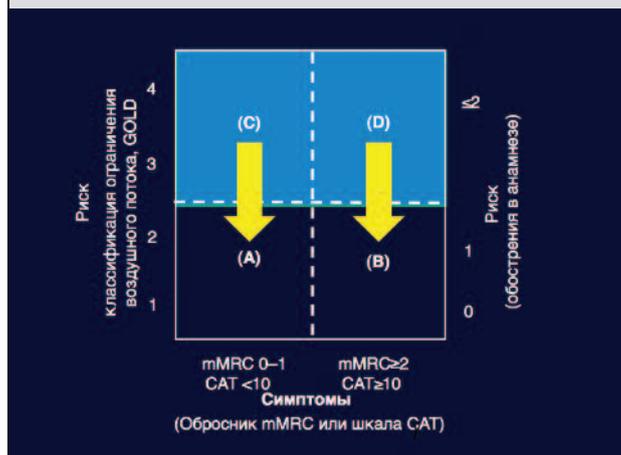
Тиотропия бромид или тиотропий на сегодняшний день единственный зарегистрированный ингаляционный антихолинергический препарат, назначаемый один раз в сутки, который действует за счет длительной блокады M_3 -рецепторов.

Химическая структура тиотропия бромида обуславливает отсутствие абсорбции в желудочно-кишечном тракте и невозможность прохождения препарата через гемато-энцефалический барьер, а также определяет более высокую безопасность по сравнению с более ранними антихолинергическими препаратами, такими как атропин, который обладает побочными реакциями со стороны ЦНС.

Однако уникальная селективность препарата в отношении подтипов холинорецепторов не может быть полностью объяснена только особенностями химической структуры препарата.

Кинетическая селективность тиотропия в отношении подтипов рецепторов была показана в исследованиях, в которых неодинаковые периоды полудиссоциации (время, за которое половина препарата отделяется от рецептора) тиотропия и ипратропия бромид от различных типов мускариновых рецепторов свидетельствовали о кинетической селективности тиотропия. Показано, что тиотропия бромид

Рис. 4. Классификация ХОБЛ в соответствии с новыми рекомендациями GOLD 2011 г.



Примечание. Выделены классы пациентов А, В, С и D в соответствии с выраженностью симптоматики по шкалам CAT, MRC и риском обострений в зависимости от степени снижения ОФВ₁ и количества обострений в анамнезе. Пунктирная линия вертикальная – граница между выраженными симптоматическими проявлениями и невыраженной симптоматикой. Пунктирная линия горизонтальная – граница между высоким и невысоким риском обострений. Стрелки направленные вниз обозначают потенциальный переход пациентов из одного класса в другой при снижении частоты обострений под влиянием тиотропия.

примерно в 100 раз медленнее отделяется от M_1 - и M_3 -рецепторов, чем ипратропия бромид. Кроме того, отделение как тиотропия, так и ипратропия от M_2 -рецепторов происходит быстрее, чем от M_1 - и M_3 -рецепторов [11].

Для обоих препаратов периоды полудиссоциации распределяются следующим образом в порядке убывания: $M_3 > M_1 > M_2$. Более длительное действие тиотропия связано с его более медленным отделением от M_3 -рецепторов.

Тиотропия бромид является единственным на сегодняшний день зарегистрированным антихолинергическим препаратом сверхдлительного действия для лечения ХОБЛ, препарат создает устойчивый бронходилатационный эффект вследствие длительного взаимодействия с M_3 -рецепторами и имеет более удобный режим дозирования, чем ИБ [12]. Исследования с назначением однократных и множественных доз с использованием 18 мкг тиотропия в сутки продемонстрировали по меньшей мере 24-часовую продолжительность действия, подтвержденную спирометрическими данными [13, 14].

В последние годы проводятся интенсивные исследования различных аспектов действия тиотропия, среди которых обострения являются наиболее важным фактором прогрессирования ХОБЛ и в последней редакции GOLD признаны одним из критериев оценки тяжести заболевания [1]. Именно поэтому, обострения являлись одной из важнейших изучаемых конечных точек в крупных исследованиях с использованием тиотропия бромида проведенных в последние годы.

В одном из них – исследовании ПОЕТ (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD) с участием 7376 пациентов с ХОБЛ изучалась способность тиотропия бромида предотвращать среднетяжелые и тяжелые обострения в сравнении с другим длительно действующим бронходилататором – салметеролом в течение 1 года [15].

Тиотропий показал способность значительно увеличивать время до первого обострения (первичная конечная точка) на 42 дня (187 и 145 дней в первой

четверти пациентов) по сравнению с салметеролом. Отмечалось так же достоверное снижение риска развития обострения на 17% при проведении АХЭ терапии по сравнению с салметеролом (HR 0,83; 95% CI 0,77–0,90; $p < 0,001$) (рис. 3).

Учитывая, что обострение наблюдалось менее чем у половины пациентов, было невозможно определить средний период до первого обострения для всех пациентов. Поэтому определялось время до первого обострения у первых 25% пациентов, перенесших обострения. Риск развития тяжелого обострения в течение одного года при использовании тиотропия бромидом был на 28% ниже, чем при применении салметерола. Следует отметить, что разница между двумя исследуемыми группами была статистически значимой уже через 30 дней после начала и сохранялась в течение всего лечебного периода.

В соответствии с существующими рекомендациями GOLD около 40% пациентов во время исследования получали сопутствующую терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). При проведении дополнительного ретроспективного анализа было показано, что применение тиотропия бромидом снижало риск развития обострений в большей степени, чем применение салметерола как у пациентов, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды, так и в субпопуляции свободной от применения стероидов. Это свидетельствует о том, что в данном случае эффективность тиотропия бромидом не зависела от применения сопутствующей ингаляционной стероидной терапии.

Более того, частота обострений у пациентов из группы тиотропия бромидом, получавших исходно ИГКС, но прекративших их прием во время исследования была не выше, чем частота обострений у больных, которые продолжили прием стероидов во время лечебного периода.

Таким образом, у пациентов ХОБЛ с частыми обострениями терапия тиотропия бромидом показала себя более эффективной по предотвращению среднетяжелых и тяжелых обострений, чем терапия салметеролом.

Способность предотвращать обострения на сегодняшний день представляется более важной, чем это казалось ранее в связи с появлением новой классификации тяжести ХОБЛ, представленной в GOLD 2011 г.

В соответствии с ней (рис. 4) интегральная оценка больного ХОБЛ определяется двумя основными характеристиками: 1) выраженность симптоматики (по горизонтали) и 2) риск развития обострения (по вертикали). Выраженность симптоматики оценивается в соответствии с баллами по шкалам CAT (COPD Assessment Test) и MRC (Modified British Medical Research Council Questionnaire). Другая характеристика – риск обострения оценивается по двум шкалам:

- 1) степень (а не стадия) тяжести ХОБЛ в соответствии с показателями ОФВ₁ (3 и 4 степени ХОБЛ свидетельствуют о высоком риске развития обострений);
- 2) количество обострений в течение последнего года (наличие двух и более обострений в анамнезе говорят о высоком риске развития обострений).

Способность тиотропия влиять на частоту обострений является важной характеристикой в свете этой новой парадигмы подхода к оценке больных ХОБЛ. Потенциальная возможность снизить частоту обострений позволяет перевести пациента из группы высокого риска развития обострений в зону более низкого риска (например из группы С в группу А или из группы D в группу В). Это по сути дела представляет собой пример болезнь-модифицирующего влияния современной фармакотерапии на течение ХОБЛ.

И именно модификация течения заболевания является одной из самых важных целей лечения такого неуклонно прогрессирующего заболевания, как ХОБЛ.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. Revised 2011.
2. Barnes P.J. Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London: Scientific Press Limited, 1999.
3. Barnes P.J. New developments in anticholinergic drugs. Eur Respir Rev. 1996; 6: 290–4.
4. Courty M.A. Treatment of asthma. Edin Med J. 1959; 5: 665.
5. Gross N.J. Ipratropium bromide. N Engl J Med. 1988; 319: 486.
6. Ziment I. Pharmacologic therapy of obstructive airway disease. Clin Chest Med. 1990; 11: 461.
7. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA. 1994; 272: 1497.
8. Tashkin D.P., Ashutosh K., Bleecker E.R. et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-center study. Am J Med. 1986; 81: 81.
9. Chervinsky P. Concomitant bronchodilator therapy and ipratropium bromide. A clinical review. Am J Med. 1986; 81: 67.
10. Colice G.L. Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med. 1996; 100: 11S.
11. Disse B., Speck G., Rominger K. et al. Tiotropium (Spiriva™): Mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci. 1999; 64: 457–64.
12. Barnes P.J., Belvisi M.G., Mak J.C.W. et al. Tiotropium bromide (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. Life Sci. 1995; 56: 853–859.
13. Maesen F., Smeets J., Sledsens T. et al. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J. 1995; 8: 1506–1513.
14. Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al. Long-acting bronchodilation with once daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 1136–42.
15. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2011; 364: 1093–103.