

# Особенности состояния холинергического рецепторного аппарата при ХОБЛ и возможности фармакологической коррекции

 Д.Б. Утешев\*, В.Л. Ковалева\*\*, В.Г. Фролов\*\*

\* Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета  
с курсом госпитальной терапии Московского факультета РГМУ  
\*\* Всероссийский научный центр по изучению  
биологически активных веществ

Нервная регуляция гладкой мускулатуры бронхов и бронхиальных желез осуществляется в основном парасимпатическими нервами. К настоящему времени идентифицированы и клонированы пять различных подтипов мускарин-чувствительных холинорецепторов ( $M_1$ – $M_5$ ), которые представлены как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях (рисунок).  $M_1$ -холинорецепторы находятся в парасимпатических ганглиях, локализованных в легочной паренхиме. В гладкой мускулатуре бронхов экспрессированы  $M_2$ - и  $M_3$ -холинорецепторы.

Место наибольшей плотности холинергической иннервации — крупные бронхи. При гистологическом изучении постганглионарные эфферентные волокна не обнаруживаются на уровне терминальных бронхиол. Стимуляция блуждающего нерва также не вызывает какого-либо эффекта со стороны респираторных бронхиол и альвеол.

Эффектами стимуляции блуждающего нерва в легких становятся сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреция слизи бронхиальными железами, расширение сосудов. В ответ на нервный импульс из постганглионарных окончаний выделяется ацетилхолин (АХ), который связывается с  $M_3$ -холинорецепторами, локализующимися на мембране гладкомышечного волокна,

приводя к его сокращению. АХ также взаимодействует с  $M_2$ -холинорецепторами, находящимися на постганглионарных холинергических волокнах. Стимуляция этих рецепторов приводит к снижению выброса АХ из нервного окончания, т.е.  $M_2$ -холинорецептор несет функцию ауторецептора, контролирующего высвобождение медиатора в ответ на каждый нервный импульс.

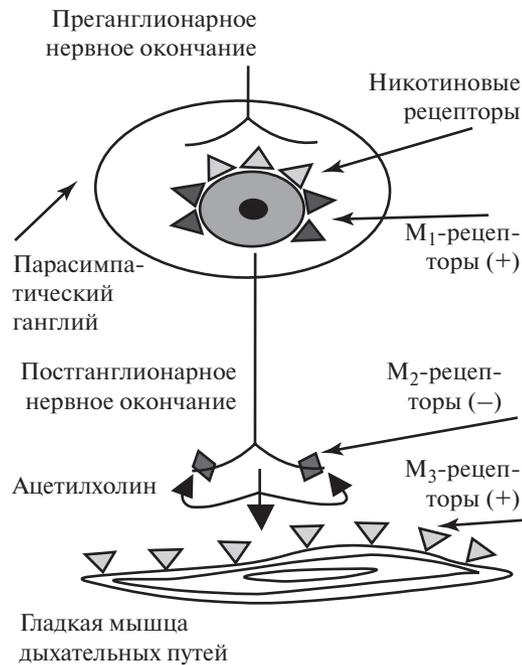
$M_4$ -холинорецепторы обнаружены в стенке альвеол, но их функция остается до сих пор не выясненной. Также остается неясной физиологическая роль  $M_5$ -холинорецепторов, которые локализованы в черном веществе головного мозга и гиппокампе.

Экспериментальные исследования позволили установить, что помимо бронхоконстрикции, которая наблюдается при стимуляции блуждающего нерва, парасимпатическая нервная система поддерживает базальный тонус гладкой мускулатуры бронхов. Так, у здоровых людей ингаляция 80 мкг М-холинолитика ипратропия бромида (ИБ) вызывает снижение сопротивления воздухоносных путей на 40%. Это свидетельствует о том, что у здоровых людей за счет блуждающего нерва гладкая мускулатура бронхов находится в состоянии тонического сокращения. При проведении ваготомии развивается стойкий бронходилатационный эффект.

Атропин, метацин и платифилин являются неизбирательными антагонистами М-холинорецепторов, блокирующими все пять их подтипов. Одно время эти препараты широко использовались для купирования приступов бронхиальной астмы (БА), однако большое количество побочных эффектов существенно ограничивало их применение. На смену неизбирательным М-холиноблокаторам в широкую клиническую практику пришел **ипратропия бромид (Атровент)**, избирательно блокирующий М<sub>1</sub>-, М<sub>2</sub>-, М<sub>3</sub>-подтипы холинорецепторов, причем аффинитет ИБ к различным подтипам этих рецепторов практически одинаков. Атровент до сих пор остается наиболее часто используемым лекарственным средством для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Однако возникающая при применении ИБ блокада пресинаптических М<sub>2</sub>-холинорецепторов может уменьшить благоприятные последствия от блокирования М<sub>1</sub>- и М<sub>3</sub>-холинорецепторов, что может приводить к развитию так называемого парадоксального бронхоспазма.

Известно, что тонус блуждающего нерва у больных с бронхообструктивными заболеваниями (БА и ХОБЛ) даже вне обострения выше, чем у здоровых лиц. В ряде случаев при этой патологии **функция пресинаптических М<sub>2</sub>-холинорецепторов нарушается**, что приводит к гиперреактивности гладкой мускулатуры бронхов в ответ на холинергическую иннервацию. В эксперименте было показано, что специфический антагонист М<sub>2</sub>-холинорецепторов галламин в дозе 10 мг/кг увеличивает тонус бронхов в 5 раз по сравнению с исходным.

Результаты других экспериментальных работ продемонстрировали, что индуцированная антигеном гиперреактивность бронхов связана с миграцией в стенку бронхов воспалительных клеток, в частности эозинофилов, которые ответственны за торможение пресинаптических М<sub>2</sub>-хо-



Подтипы М-холинорецепторов в легочной паренхиме (адаптировано по P.J. Barnes). (+) – активация, (-) – торможение при воздействии ацетилхолина.

линорецепторов. Среди секреторных белков эозинофилов (эозинофильный катионный белок, нейротоксин, пероксидаза, эозинофильный основной белок), по-видимому, главную роль в выключении М<sub>2</sub>-ауторецепторов при развитии антигениндуцированного бронхоспазма играет эозинофильный основной белок.

Пневмотропные вирусы являются одной из основных причин обострений бронхообструктивных заболеваний, вызывая вагус-опосредованную гиперреактивность бронхов. В опытах на крысах и морских свинках, зараженных вирусом парагриппа, было констатировано выпадение М<sub>2</sub>-холинергической регуляции. Ряд пневмотропных вирусов (включая вирус парагриппа) содержат нейраминидазу, которая может быть вовлечена в нарушение функции пресинаптических М<sub>2</sub>-холинорецепторов, на-

ряду с воспалительными клетками самого макроорганизма.

Связь между воздействием озона, дисфункцией  $M_2$ -холинорецепторов и гиперреактивностью бронхов также подвергалась экспериментальной проверке на животных. Было показано, что экспозиция озона вызывает вагус-опосредованную гиперреактивность бронхов, в основе которой лежит повреждение  $M_2$ -ауторецепторов. Это повреждение, скорее, связано с воспалительными клетками, нежели с прямым токсическим действием озона. В пользу этого говорит тот факт, что антитела, препятствующие активации эозинофилов или нейтрализующие эозинофильный основной белок, предотвращают озоновые повреждения  $M_2$ -холинорецепторов.

Таким образом, специального рассмотрения заслуживает **вопрос о селективности холиноблокирующей терапии**. Применяемые сегодня в клинике М-холиноблокаторы (ИБ) угнетают как  $M_1$ -,  $M_3$ -, так и  $M_2$ -холинорецепторы. Однако угнетение  $M_2$ -ауторецепторов усиливает вагусную бронхоконстрикцию, нивелируя действие этих препаратов на  $M_3$ -холинорецепторы гладкой мускулатуры. Поэтому оптимальным был бы лекарственный препарат, избирательно ингибирующий  $M_1$ - и  $M_3$ -холинорецепторы и при этом не влияющий на  $M_2$ -ауторецепторы.

**Таблица 1.** Продолжительность связывания (период полудиссоциации, ч) ингаляционных М-холиноблокаторов с различными подтипами М-холинорецепторов

| Подтипы холинорецепторов | Тиотропия бромид | Ипратропия бромид |
|--------------------------|------------------|-------------------|
| $M_1$                    | $14,6 \pm 2,2$   | $0,11 \pm 0,005$  |
| $M_2$                    | $3,6 \pm 0,5$    | $0,035 \pm 0,005$ |
| $M_3$                    | $34,7 \pm 2,9$   | $0,26 \pm 0,02$   |

В 1999 г. была завершена программа III фазы клинических исследований нового вещества, относящегося к классу четвертичных аммониевых оснований и близкого к ИБ, — **тиотропия бромида (ТБ)**. В 2002 г. в России ТБ был зарегистрирован под названием **Спирива**. ТБ избирательно ингибирует  $M_1$ - и  $M_3$ -холинорецепторы, не влияя при этом на  $M_2$ -холинорецепторы. Благодаря этому, как показали многочисленные клинические испытания у больных ХОБЛ, ТБ оказывается более эффективным, чем его предшественник — ИБ.

Другой особенностью ТБ является более медленное, чем у ИБ, высвобождение из связи с  $M_1$ - и  $M_3$ -холинорецепторами дыхательных путей, что было продемонстрировано в исследованиях с радиоактивной меткой (табл. 1). В клинической практике это важное свойство ТБ нашло отображение в виде кратности назначения препарата — 1 раз в сутки.

Спирива выпускается в виде капсул, содержащих по 18 мкг ТБ. Ингаляция осуществляется с помощью порошкового ингалятора Хандихалер (высвобождаемая при ингаляции доза ТБ составляет 10 мкг). Уникальность ингалятора Хандихалер заключается в том, что для эффективной ингаляции достаточно даже небольшой объемной скорости вдоха, которую способны развить даже пациенты с тяжелыми стадиями ХОБЛ.

Ниже суммированы **основные эффекты Спиривы у больных ХОБЛ**, подтвержденные в ходе хорошо спланированных рандомизированных исследований на достаточном количестве пациентов (уровень доказательности А):

*влияние на тонус и гиперреактивность бронхов:* выраженный бронхолитический эффект и уменьшение бронхиальной гиперреактивности (увеличение провокационной дозы метахолина примерно в 2 раза);  
*снижение динамической гиперинфляции легких:* уменьшение остаточного объема и

остаточной функциональной емкости легких, клинически определяемое как уменьшение выраженности одышки, более “комфортабельное” дыхание, что особенно важно у больных с тяжелыми стадиями ХОБЛ, когда регистрируется минимальный прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ );

*возрастание переносимости физических нагрузок:* это один из самых заметных и важных терапевтических эффектов у больных ХОБЛ;

*уменьшение одышки:* уменьшение выраженности диспноэ сопровождается улучшением качества жизни;

*уменьшение частоты обострений:* достоверное увеличение времени до первого обострения ХОБЛ после начала приема ТБ и более редкая необходимость в госпитализации;

*влияние на мукоцилиарный клиренс:* может уменьшаться объем бронхиальной секреции;

*влияние на тонус легочных сосудов:* в отличие от теофиллинов и  $\beta_2$ -агонистов ТБ не приводит к падению парциального напряжения кислорода в артериальной крови;

*побочные явления:* иногда могут отмечаться сухость во рту, кашель, фарингит, парадоксальный бронхоспазм, повышение внутриглазного давления и крайне редко — системные атропиноподобные эффекты (головная боль, тахикардия, задержка мочи и др.).

Важные данные получены в двух 12-месячных исследованиях, в которых сравнивалась долгосрочная эффективность ТБ в зависимости от результатов бронхолитического теста, выполненного в первый день исследования. По результатам этого теста все больные были разделены на две группы: ответивших на ТБ (прирост  $ОФВ_1$  составил  $>12\%$ ) и не ответивших на ТБ. Через 1 год лечения ТБ была отмечена слабая корреляция результатов бронхолитического теста в первый день исследования с последующим

клиническим улучшением (динамикой индекса одышки и качества жизни). Таким образом, бронхолитический тест с ТБ не является предиктором эффективности долговременной терапии ТБ (Спиривой).

Необходимо подчеркнуть, что с клинической точки зрения очень важна возможность использовать Спириву 1 раз в сутки (обычно утром), что обеспечивает высокий комплайнс у подавляющего большинства больных ХОБЛ, независимо от возраста и выраженности бронхиальной обструкции. При этом даже эпизодически встречающиеся пропуски в приеме Спиривы не будут оказывать негативного влияния на достигнутый контроль заболевания.

В настоящее время накоплен большой опыт по оценке клинической эффективности и безопасности применения Спиривы в лечении больных ХОБЛ. Всего в клинические исследования препарата, как продолжающиеся, так и уже завершённые, включено более 9400 пациентов. Данные нескольких крупных клинических исследований (более 50 центров во всем мире) эффективности Спиривы у больных ХОБЛ продемонстрировали положительное влияние препарата на функциональные показатели, риск госпитализации, выраженность одышки, эпизоды ночной десатурации и качество жизни, превосходящее плацебо, ИБ и сальметерол при курсовом лечении от 4 нед до 1 года (табл. 2).

Таким образом, современные представления о парасимпатической нервной регуляции тонуса бронхов при бронхообструктивных заболеваниях (в первую очередь, ХОБЛ) отводят ведущую роль функциональному состоянию  $M_2$ -холинорецепторов, которое может изменяться под влиянием аллергенов, пневмотропных вирусов и поллютантов. Идеальным с этой точки зрения является антихолинэргическое вещество, избирательно ингибирующее  $M_1$ - и  $M_3$ -холинорецепторы и при этом не влияющее на  $M_2$ -подтип. Таким препаратом

**Таблица 2.** Данные исследований по изучению клинической эффективности Спиривы (ТБ) в лечении ХОБЛ

| Длительность применения ТБ | Препараты сравнения              | Доза ТБ, мкг/сут          | Основные результаты   |
|----------------------------|----------------------------------|---------------------------|---|
| Однократная ингаляция      | —                                | 10–160 (через небулайзер) | Продолжительное бронхолитическое действие (>24 ч), высокая безопасность   |
| 7 дней                     | —                                | 18                        | После приема первых двух доз препарата достигается 70% выраженности бронходилатационного эффекта  |
| 4 нед                      | —                                | 4,5–36                    | “Плоская” кривая доза–эффект (для прироста ОФВ <sub>1</sub> ). Оптимальная доза ТБ для клинического применения – 18 мкг/сут.  |
| 13 нед                     | Плацебо                          | 18                        | Достоверное превосходство над плацебо по влиянию на ОФВ <sub>1</sub> , пиковую скорость выдоха, симптомы заболевания, потребность в β <sub>2</sub> -агонистах   |
| 12 мес                     | Плацебо                          | 18                        | Эффективность ТБ сохраняется на протяжении длительного периода без развития толерантности. Лечение ТБ сопровождается уменьшением частоты обострений ХОБЛ и риска госпитализации.  |
| 6 мес                      | Плацебо, сальметерол 100 мкг/сут | 18                        | ТБ в сравнении с плацебо вызывает отчетливое уменьшение одышки и частоты обострений, улучшение показателей бронхиальной проходимости и качества жизни. При приеме сальметерола в сравнении с плацебо эти эффекты менее выражены, недостоверны и клинически малозначимы. |

стал тиотропия бромид (Спирива), который с учетом данных многочисленных клинических исследований открывает новые перспективы в лечении хронической обструктивной болезни легких. В соответствии с международными рекомендациями GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) ТБ является препаратом выбора для поддерживающей терапии ХОБЛ. Представляется интересным дальнейшее изучение этого препарата при долгосрочном (в течение 3–5 лет) применении, а также его влияние на продолжительность жизни больных ХОБЛ.

### Рекомендуемая литература

Овчаренко С.И., Голикова Е.П. Спирива — эффективный препарат, уменьшающий одыш-

ку и частоту обострений при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2003. № 6. С. 103–107.

Синопальников А.И. Тиотропиума бромид — новый антихолинергический препарат длительного действия // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11. № 22. С. 2–6.

Фисенко В.П. Тиотропиума бромид (Спирива) — новый М-холиноблокатор для лечения хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2003. № 4. С. 100–102.

Цой А.Н., Архипов В.В. Клиническая фармакология тиотропиума бромида // Тер. архив. 2003. Т. 75. № 3. С. 1–5.

Vinken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improvement in health status and exacerbations in patients with COPD during one year treatment with tiotropium // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 209–216.