

Противовоспалительные эффекты лекарственных препаратов и модификация течения хронической обструктивной болезни легких

 О.Н. Бродская

НИИ пульмонологии ФМБА РФ

Начиная с 2006 г. в определение **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)**, рекомендуемое Глобальной инициативой по ХОБЛ (GOLD), внесено представление о том, что ХОБЛ является предотвратимой и поддающейся лечению болезнью. Легочный компонент ХОБЛ характеризуется не полностью обратимой обструкцией, которая обычно прогрессирует с течением времени и вызвана особенностями воспалительного ответа легких на повреждающие частицы и газы. Однако возможность модификации течения ХОБЛ связана в основном с воздействием на факторы риска и в меньшей степени — с медикаментозным лечением. Во всяком случае в GOLD указывается, что ни один из существующих сегодня лекарственных препаратов не предотвращает долгосрочное снижение легочной функции, а лишь корректирует симптомы и осложнения.

Обострения ХОБЛ, которые являются частью естественного течения заболевания, возможно, вносят значимый вклад в прогрессирование бронхиальной обструкции. В настоящее время нет однозначного мнения о влиянии обострений на скорость падения **объема форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ₁)**. Однако самое большое исследование по этому вопросу — Lung Health Study, в котором участвовало 5887 пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ, свидетельствует о наличии связи между числом обострений и падением ОФВ₁ у пациентов, продолжающих курить. У бывших курильщиков связи между числом обострений и скоростью падения функции лег-

ких не обнаружено. У курильщиков же каждое обострение ХОБЛ приводило к дополнительной потере 7 мл ОФВ₁ в год.

Теоретически препарат, способный предотвратить прогрессирование ХОБЛ, должен обладать противовоспалительным эффектом в отношении хронического воспаления или способствовать снижению частоты обострений ХОБЛ. Из рекомендуемых к применению при стабильном течении ХОБЛ препаратов противовоспалительным эффектом обладают ингаляционные и системные глюкокортикостероиды (ГКС), в некоторой степени — метилксантины, а из числа других препаратов, используемых для лечения ХОБЛ, — антибиотики и антиоксиданты. В последнее время появились публикации о роли статинов в терапии ХОБЛ, в стадии клинических испытаний находятся ингибиторы фосфодиэстеразы-4 и антитела против фактора некроза опухоли α . Хотя, по мнению экспертов GOLD, пока отсутствуют препараты, замедляющие прогрессирование ХОБЛ, отдельные исследования доказывают возможность влияния лекарств на такие конечные точки, как скорость снижения ОФВ₁ и частота обострений ХОБЛ.

Ингаляционные ГКС (ИГКС). Большинство проведенных на сегодня исследований не обнаружили влияния ИГКС на скорость падения ОФВ₁, или же это влияние наблюдалось только на протяжении первых 6 мес лечения ИГКС. Особняком стоит исследование TORCH (TOward a Revolution in COPD Health), в котором было обнаружено статистически значимое, хотя и клинически слабовыраженное снижение скорости

падения ОФВ₁ на фоне терапии флутиказоном в сравнении с плацебо (–15 против –62 мл в год). С другой стороны, при мета-анализе 12 рандомизированных исследований выявлено, что терапия ИГКС снижает риск обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо (относительный риск 0,67). Исследование TORCH показало, что ИГКС уменьшают риск среднетяжелых и тяжелых обострений и число обострений, требующих назначения системных ГКС, но не число тяжелых обострений, ведущих к госпитализации. Таким образом, ИГКС, уменьшая частоту обострений ХОБЛ, не влияют на скорость прогрессирования заболевания. Причины этого нуждаются в уточнении.

Комбинация ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия. Кокрановский обзор 2007 г. свидетельствует о том, что добавление β_2 -агонистов длительного действия к терапии ИГКС ведет к уменьшению числа обострений ХОБЛ по сравнению с монотерапией ИГКС. Исследование TORCH показало, что комбинированная терапия способствует увеличению ОФВ₁ на 29 мл в год по сравнению со снижением ОФВ₁ на 21 мл в год на фоне приема салметерола и на 15 мл в год при использовании флутиказона.

Комбинация ИГКС, β_2 -агонистов длительного действия и тиотропия не уменьшает числа обострений ХОБЛ по сравнению с монотерапией тиотропием, но ведет к снижению числа госпитализаций в связи с ХОБЛ.

Системные ГКС. Из-за риска серьезных нежелательных эффектов длительное назначение системных ГКС при стабильном течении ХОБЛ не рекомендовано ни в одном из руководств.

Метилксантины. Имеются многочисленные данные о возможных механизмах противовоспалительного действия теофиллина, однако достоверной информации о его влиянии на скорость падения ОФВ₁ при ХОБЛ нет. Длительное применение метилксантинов ограничено их узким тера-

певтическим коридором и вероятностью развития нежелательных эффектов.

Антибиотики. Постоянное применение антибиотиков не снижает частоту обострений ХОБЛ. В настоящее время нет доказательств полезности применения антибиотиков с другой целью, нежели лечение инфекционных обострений ХОБЛ и других бактериальных инфекций.

Антиоксиданты. В исследовании BRONCHUS было показано, что N-ацетилцистеин не способен предотвращать падение функции легких и снижать риск обострений ХОБЛ.

Антитела против фактора некроза опухоли α . Инфликсимаб не влияет на частоту обострений ХОБЛ и постбронходилатационный ОФВ₁. Кроме того, зарегистрирована тенденция (статистически незначимая) к увеличению числа пневмоний и онкологических заболеваний на фоне терапии инфликсимабом.

Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт способствовал снижению скорости падения ОФВ₁, не влияя на число обострений ХОБЛ. В более коротком (24-недельном) исследовании другой ингибитор фосфодиэстеразы-4 циломиласт уменьшал число обострений ХОБЛ.

Статины способствовали меньшей скорости падения ОФВ₁ при ХОБЛ, однако эти данные были получены в ретроспективных исследованиях и нуждаются в подтверждении в проспективных рандомизированных исследованиях.

Тиотропий — антихолинергический препарат, чье длительное 24-часовое бронхолитическое действие реализуется благодаря длительному взаимодействию с M_3 - и M_1 -рецепторами, при быстрой диссоциации с M_2 -рецепторами. В клинических исследованиях было показано, что тиотропий при ХОБЛ обладает выраженным бронходилатационным действием, уменьшает степень гиперинфляции легких, снижает вы-

раженность одышки и улучшает переносимость физических нагрузок.

Кроме того, у тиотропия было обнаружено влияние на частоту обострений ХОБЛ и скорость падения $ОФВ_1$. Обнадешивающими являются результаты исследования MISTRAL, в котором было показано, что терапия тиотропием уменьшает число обострений ХОБЛ на 35%, продолжительность обострений — на 37% и увеличивает период до первого обострения по сравнению с плацебо. При апостериорном сравнении, проведенном Anzueto A. et al., было показано, что тиотропий снижает скорость ежегодного падения $ОФВ_1$ по сравнению с плацебо (–12 против –58 мл в год).

Механизмы, благодаря которым тиотропий уменьшает частоту обострений ХОБЛ и скорость падения функции легких, не вполне понятны, однако эти эффекты заставляют предполагать наличие у тиотропия противовоспалительного действия.

Bühling F. et al. была предложена следующая гипотеза **противовоспалительного действия тиотропия**. Высвобождение ацетилхолина из парасимпатических нервов приводит к активации мускариновых рецепторов, расположенных на гладких миоцитах и клетках подслизистых желез бронхов, что ведет к бронхоконстрикции и гиперсекреции слизи. Кроме того, воздействие ацетилхолина на рецепторы эпителиальных клеток и альвеолярных макрофагов приводит к высвобождению хемоаттрактантов и последующей миграции гранулоцитов. Этот механизм поддерживает хроническое воспаление в дыхательных путях наряду с химическими и физическими раздражителями. Возможно, что тиотропий реализует свое противовоспалительное действие, взаимодействуя с М-рецепторами эпителиальных клеток и альвеолярных макрофагов и подавляя высвобождение хемотаксических факторов.

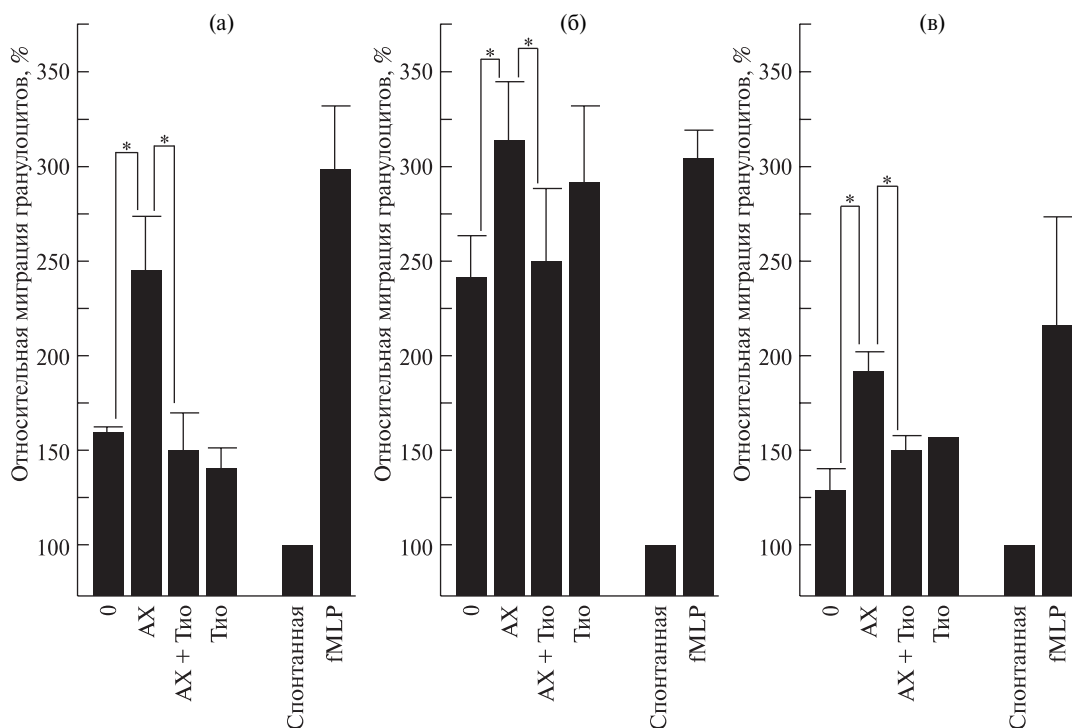
Для подтверждения этой концепции Bühling F. et al. было проведено исследование in vitro, посвященное механизмам про-

тивовоспалительного действия тиотропия (рисунок). Для исследования были использованы гомогенат легочной ткани и фибробласты, выделенные из здоровых участков ткани легкого (удаленного в связи с опухолью). Альвеолярные макрофаги были выделены из бронхоальвеолярного лаважа у некурящих пациентов без значимых легочных заболеваний. В работе использовался также бронхиальный эпителий клеточной линии A549, миело-моноциты клеточной линии MonoMac6 и гранулоциты крови здоровых доноров.

Каждый из типов клеток (кроме гранулоцитов) был инкубирован с различными концентрациями ацетилхолина, тиотропием, сочетанием тиотропия и ацетилхолина, а контролем служили клетки, инкубированные без ацетилхолина и тиотропия. После инкубации супернатант клеточных культур удаляли, центрифугировали и использовали для дальнейшего исследования.

Хемотаксис гранулоцитов изучали при помощи специальной камеры с порами. В нижнюю часть камеры вводили один из видов супернатанта, полученного на предыдущем этапе исследования, а гранулоциты помещали в верхнюю часть камеры. После периода совместной инкубации немигрировавшие клетки удаляли с верхней поверхности фильтра, затем фильтр обрабатывали формалином, и фиксированные клетки окрашивали специальным красителем. Число связанных клеток считалось мерой миграции и измерялось спектрофотометрически. Спонтанная миграция, принимаемая за 100%, изучалась путем добавления в нижнюю часть камеры вместо супернатанта нейтральной ростовой среды. Позитивным контролем служил fMLP (синтетический пептид, активизирующий хемотаксис), добавляемый в нижнюю часть камеры.

Антагонист рецептора к лейкотриену B_4 добавлялся в верхнюю часть камеры вместе с гранулоцитами. Коммерческий набор ELISA использовался для определения в



Ингибирование хемотаксической активности гранулоцитов тиаotropием. Миело-моноциты (а), клетки бронхиального эпителия (б) и альвеолярные макрофаги (в) инкубировались без стимуляции (0), были стимулированы ацетилхолином (AX, 100 мкмоль/л), тиаotropием (Тиа, 20 нмоль/л) и их сочетанием. Полученный супернатант был использован для стимуляции миграции гранулоцитов. В контрольном эксперименте оценивалась спонтанная миграция гранулоцитов (с ростовой средой) и с пептидом fMLP. * — различия достоверны, $p < 0,05$.

супернатанте концентрации интерлейкина-8 и протеина хемотаксиса моноцитов. Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) применялась для определения РНК, продуцируемой клетками.

Путем количественной ПЦР была изучена экспрессия мускариновых рецепторов различных типов (1–5) изолированными клетками и гомогенатом легочной ткани. Клетки бронхиального эпителия, гомогената легочной ткани и миело-моноциты имели схожий паттерн продукции мускариновых рецепторов с преобладанием M_3 -рецепторов. В фибробластах преобладала экспрессия M_2 -рецепторов.

Инкубация клеток с ацетилхолином приводила к значимому усилению мигра-

ции гранулоцитов (за исключением фибробластов, которые не выделяли хемотаксических субстанций и не вызывали миграции гранулоцитов, что, по-видимому, связано с меньшей концентрацией M_3 -рецепторов в этих клетках). Непосредственное добавление ацетилхолина в камеру с гранулоцитами также не приводило к усилению миграции. Инкубация клеток только с тиаotropием не снижала хемотаксическую активность клеток по сравнению с контролем. Совместная инкубация клеток бронхиального эпителия, миело-моноцитов и альвеолярных макрофагов с тиаotropием и ацетилхолином значительно уменьшала миграцию гранулоцитов по сравнению с клетками, инкубированными только с аце-

тилхолином. Холинергическая стимуляция не оказывала влияния на продукцию клетками интерлейкина-8 и протеина хемотаксиса моноцитов.

Добавление специфического антагониста рецепторов к лейкотриену B_4 приводило к снижению миграционной способности гранулоцитов, инкубированных с супернатантом клеток бронхиального эпителия, миело-моноцитов и альвеолярных макрофагов. Это воздействие было универсальным — как в случае индуцированной ацетилхолином миграции гранулоцитов, так и в случае неспецифической миграции — под воздействием супернатанта клеток, инкубированных без ацетилхолина и тиотропия.

Подводя итоги исследования Böhling F. et al., можно представить следующий механизм противовоспалительного действия тиотропия. Ацетилхолин, взаимодействуя с M_3 -рецепторами на поверхности бронхиальных клеток, альвеолярных макрофагов и миелоидных клеток, ведет к высвобождению хемоаттрактантов из этих клеток и стимулирует миграцию нейтрофилов. Основным хемоаттрактантом, реализующим провоспалительное действие ацетилхолина, является, вероятнее всего, лейкотриен B_4 . Тиотропий, связываясь с M_3 -рецепторами на поверхности альвеолярных макрофагов, клеток бронхиального эпителия и миелоидного ряда, блокирует действие ацетилхолина и предотвращает развитие дальнейшего воспалительного каскада. Благодаря этому терапия тиотропием может уменьшать частоту обострений ХОБЛ и замедлять прогрессирование заболевания. Конечно, данная гипотеза нуждается в подтверждении в дальнейших исследованиях *in vivo*.

Рекомендуемая литература

Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2007. V. 146. № 8. P. 545–555.

Anzueto A., Tashkin D., Menjoge S., Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005. V. 18. № 2. P. 75–81.

Barnes P.J. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* 2005. V. 2. № 4. P. 334–339.

Böhling F., Lieder N., Köhlmann U. et al. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators *in vitro* // *Respir. Med.* 2007. V. 101. P. 2386–2394.

Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 356. № 8. P. 775–789.

Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A. et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. V. 176. № 2. P. 154–161.

Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2005. V. 365. № 9470. P. 1552–1560.

Dusser D., Bravo M.-L., Iacono P. on behalf of the MISTRAL study group. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD // *Eur. Respir. J.* 2006. V. 27. P. 547–555.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2006 // www.goldcopd.com

Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lower respiratory illnesses promote FEV_1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the Lung Health Study // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. P. 358–364.

Keddissi J.I., Younis W.G., Chbeir E.A. et al. The use of statins and lung function in current and former smokers // *Chest.* 2007. V. 132. № 6. P. 1764–1771.

Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. V. 4. CD006826.