

# Тиотропий в лечении бронхиальной астмы

**Е.И. Шмелев**

Современная стратегия лечения **бронхиальной астмы** (БА) направлена на достижение полного контроля заболевания [1]. Основные лечебные мероприятия, определяющие полноту контроля, следующие: прекращение (ограничение) контакта с этиологически значимыми аллергенами и триггерами, адекватная противовоспалительная и бронходилатационная терапия, успешное сотрудничество между пациентом и врачом.

Известно, что полный контроль (отсутствие симптомов) БА достигается менее чем у половины больных. А наличие неполного контроля – проявление, с одной стороны, активности воспалительного процесса в дыхательных путях, с другой – недостаточной эффективности терапии БА. Длительное отсутствие адекватной контролирующей терапии при БА ведет к ремоделированию (перестройке) дыхательных путей и формированию состояния, подобного **хронической обструктивной болезни легких** (ХОБЛ), когда снижается ответ на  $\beta_2$ -агонисты и **глюкокортикостероиды** (ГКС) [1]. У этих лиц формируется гиперинфляция с феноменом воздушных ловушек, а в дыхательных путях увеличивается содержание нейтрофилов. Эта ситуация в GINA [1] характеризуется как **астма, трудно поддающаяся лечению** (“difficult-to-treat asthma”). При этом подчеркивается, что рефрактерность к стандартной терапии формируется с самого начала возникновения болезни и, возможно, связана с генетическими особенностями больного. Несомненно, что у ряда больных достижение контроля БА затрудняют возрастные особенности и сопутствующие болезни, как респираторной системы, так и внелегочные. Всё это предполагает поиски средств, повышающих эффективность лечения больных БА. Потенциально полезны для этой цели **антихолинэргические препараты** (АХП).

В состоянии покоя у больных БА обычно наблюдается низкий холинэргический бронхиальный тонус, однако он может существенно повышаться в ответ на разнообразные раздражители [1]. Поскольку многие раздражители, вызывающие бронхоспазм при БА, активируют холинэргические нервы и рефлекторно вызывают сужение бронхов, логично предположить, что БА может быть обусловлена аномальным усилением рефлекторных холинэргических механизмов. Г.Б. Федосеев выделяет даже “холинэргический вариант БА”, описывая ее клинические особенности [2]. Суще-

ствует несколько механизмов повышения холинэргического тонуса при БА: усиление стимуляции афферентных рецепторов медиаторами воспаления, к числу которых относятся гистамин, простагландины и брадикинин [3]; повышенное высвобождение ацетилхолина из холинэргических нервных окончаний [4]; нарушенная экспрессия мускариновых рецепторов в виде увеличения числа  $M_3$ -рецепторов или уменьшения числа  $M_2$ -рецепторов [5]; снижение уровней нейромодуляторов (вазоактивного интестинального пептида, окиси азота), которые могут тормозить нейротрансмиссию [6].

АХП конкурируют с ацетилхолином на уровне мускариновых рецепторов, подавляя тоническую и фазовую холинэргическую активность и таким образом обеспечивая расширение дыхательных путей. Однако эффективность применения АХП у больных БА значительно варьирует: у некоторых астматиков она незначительна, а у других больных она сопоставима с эффективностью  $\beta_2$ -агонистов. В настоящее время делаются попытки установить причины различной эффективности АХП при БА.

Холинэргические эффекты у больных БА опосредованы **мускариновыми рецепторами**, находящимися в дыхательных путях. В молекулярно-биологических исследованиях показано существование нескольких подтипов мускариновых рецепторов, по крайней мере три из них –  $M_1$ ,  $M_2$  и  $M_3$  – экспрессируются в легких, играя важную роль в контроле проходимости дыхательных путей.  $M_1$ -рецепторами, локализованными в перибронхиальных ганглиях, и  $M_3$ -рецепторами, локализованными в гладкомышечных клетках дыхательных путей, опосредовано сокращение гладких мышц [7]. Рецепторы  $M_2$  являются ауторецепторами: их стимуляция подавляет дальнейшее высвобождение ацетилхолина из холинэргических нервов по принципу обратной связи и таким образом ограничивает бронхосуживающие эффекты парасимпатической активности. Имеются данные, свидетельствующие о селективном повреждении  $M_2$ -рецепторов при вирусной инфекции, а также под действием некоторых продуктов эозинофилов [8, 9].

Усилия, направленные на разработку синтетических АХП, привели к созданию **тиотропия** [10]. Тиотропий селективен в отношении  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторов, что и определяет его превосходство перед неселективными АХП. Тиотропий особенно интересен тем, что он является функционально селективным антагонистом подтипов мускариновых рецепторов, опосредующих бронхоконстрикцию, а также обладает исключительно длительным действием [11].

**Евгений Иванович Шмелев** – профессор, руководитель отдела пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва.

При назначении АХП до провокации бронхоспастического ответа в разной степени обеспечивается **защита от бронхоспазма**. АХП обеспечивают более или менее полную защиту от холинергических агонистов, например метахолина. Они также обладают профилактическим эффектом в отношении бронхоспазма, вызываемого у больных БА  $\beta$ -блокаторами. При этом АХП лишь частично защищают от бронхоспазма, обусловленного большинством других раздражителей: гистамином, простагландинами, неспецифическими компонентами пыли, физической нагрузкой, гипервентиляцией, холодным воздухом. В большинстве названных случаев  $\beta_2$ -агонисты обычно обеспечивают более эффективную профилактику [12].

В недавно проведенном исследовании [13] установлено, что добавление АХП к  $\beta_2$ -агонистам у больных БА позволяет достигать лучшего лечебного эффекта при меньших затратах. Проведено большое количество исследований, в которых сравнивали бронходилатационный потенциал АХП и  $\beta_2$ -агонистов [14]. Согласно некоторым данным, эффективность АХП у больных эндогенной БА и у пациентов с большой длительностью заболевания может быть выше, чем у больных экзогенной БА и у пациентов с небольшим стажем болезни [15].

При назначении бронхолитиков больным БА следует учитывать данные о возможном усилении бронхиальной обструкции и ухудшении исходов БА при использовании (регулярном и по потребности) ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия. Неблагоприятные эффекты  $\beta_2$ -агонистов короткого действия могут быть обусловлены генетическим полиморфизмом, который приводит к гомозиготности по аргинину (Arg/Arg), а не глицину (Gly/Gly) в 16-м положении в молекуле  $\beta_2$ -адренорецептора [16, 17]. В недавнем исследовании со стратификацией по генотипу обнаружено, что для больных с генотипом Arg/Arg может оказаться полезной отмена салбутамола и использование вместо него ипратропия бромидом по потребности [18]. У больных с генотипом Arg/Arg бронходилатирующий эффект ипратропия более выражен, чем салбутамола. Для таких пациентов может быть полезной стратегия бронходилатационной терапии, значительно отличающаяся от современных рекомендаций, а именно замена  $\beta_2$ -агонистов на АХП. В настоящее время проводятся многоцентровые исследования для уточнения этих предположений.

И все-таки при лечении тяжелой БА  $\beta_2$ -агонисты действуют сильнее, чем АХП [19]. В связи с этим возникает вопрос о том, могут ли АХП усилить бронходилатацию, достигаемую при использовании  $\beta_2$ -агониста. Проведенный метаанализ публикаций, в которых оценивалась эффективность ипратропия бромидом в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами, установил статистически значимое улучшение легочной функции и существенное снижение риска госпитализаций [20]. Во многих исследованиях показано, что **комбинация бронхолитиков** разных классов часто обеспечивает более эффективную бронходилатацию, чем каждый из них в отдельности [21, 22]. Однако такой результат, вероятно,

обусловлен использованием в большинстве исследований рекомендуемых, а не оптимальных доз лекарственных препаратов. Как следствие, результат, наблюдаемый при назначении препаратов разных классов, может представлять собой просто аддитивный эффект, а не потенцирование эффекта [23]. Поскольку АХП и  $\beta_2$ -агонисты имеют различные механизмы действия, воздействуют на дыхательные пути различного размера и характеризуются различными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами, совместное использование представителей этих классов представляется рациональным, а усиление бронходилатации – весьма вероятным. Нет никаких данных о неблагоприятных взаимодействиях между этими классами, поэтому более выраженная бронходилатация при их использовании достигается без повышения риска нежелательных эффектов. В крупном исследовании было обнаружено, что комбинированная терапия ипратропием и фенотеролом приводит к значительно большей бронходилатации в течение первых 90 мин лечения, чем при использовании каждого из препаратов отдельно [24]. В другом исследовании показано, что такая комбинация оказывалась более полезной для больных с более тяжелой обструкцией дыхательных путей [25]. Представляется целесообразным рекомендовать назначение комбинации АХП с  $\beta_2$ -агонистом при тяжелом обострении БА, особенно в первые часы лечения, и больным с более тяжелым ограничением воздушного потока [25].

В последнее время значительный интерес вызывает взаимодействие между хронической инфекцией **вирусом гепатита С** (ВГС) и некоторыми заболеваниями легких. В нескольких публикациях описываются больные БА с хронической инфекцией ВГС, у которых стандартная противоастматическая терапия является малоэффективной [27, 28]. Хроническая инфекция ВГС у астматиков сопровождается сниженной реакцией на терапию ГКС, а назначение интерферона восстанавливает чувствительность к ГКС только у тех больных, у которых интерферон оказывал противовирусный эффект в отношении ВГС [29]. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) через 6 лет после терапии интерфероном был значимо меньше у больных с отсутствием лечебного эффекта интерферона, чем у ВГС-отрицательных пациентов и больных с хорошим эффектом интерферона. Кроме того, в течение 6 лет только у больных, нечувствительных к интерферону, наблюдалось резкое снижение обратимости ОФВ<sub>1</sub> в ответ на салбутамола, при этом у них же обнаружена выраженная обратимость ОФВ<sub>1</sub> в ответ на окситропия бромид – АХП короткого действия. Таким образом, хроническая инфекция ВГС у астматиков сопровождается ускоренным снижением легочной функции и нарушением бронходилатационного ответа на салбутамола [30].

Были изучены соотношения CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в дыхательных путях астматиков при наличии и в отсутствие инфекции ВГС [29]. У астматиков с инфекцией ВГС процентное содержание лимфоцитов в дыхательных путях

было выше, а отношение CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов – ниже, чем у больных БА без инфекции ВГС. Другое важное наблюдение заключалось в том, что после лечения интерфероном процентное содержание лимфоцитов в дыхательных путях значимо снижалось, а отношение CD4+/CD8+ значимо увеличивалось только у больных, чувствительных к интерферону. У больных хронической инфекцией ВГС, не страдающих БА, также значимо повышено процентное содержание лимфоцитов в бронхоальвеолярной жидкости [31]. В модели гиперреактивности дыхательных путей (на морских свинках) увеличение содержания в дыхательных путях Т-лимфоцитов CD8+ в ответ на вирусную инфекцию способствовало дисфункции M<sub>2</sub>-рецепторов, а истощение Т-лимфоцитов CD8+ предотвращало дисфункцию M<sub>2</sub>-рецепторов и гиперреактивность дыхательных путей [32]. Следовательно, Т-лимфоцитам CD8+ принадлежит важная роль в дисфункции M<sub>2</sub>-рецепторов. Приведенные данные указывают на то, что хроническая вирусная инфекция может модулировать холинергический тонус дыхательных путей, а ХОБЛ-подобное воспаление у больных БА сопровождается усилением бронходилатации в ответ на АХП.

Еще одним аргументом для использования АХП в плановой терапии БА служит происходящее при этом хроническом воспалительном заболевании **ремоделирование структуры бронхиального дерева** [33]. Структурные изменения стенок дыхательных путей при БА включают десквамацию эпителия, гиперплазию бокаловидных клеток, отложение коллагена под базальной мембраной, гипертрофию и гиперплазию гладких мышц, рост и пролиферацию новых кровеносных сосудов. ГКС подавляют пролиферацию гладкомышечной ткани дыхательных путей, индуцированную фактором роста, синтез цитокинов и отложение внеклеточного матрикса [34]. Возможности влияния АХП на вызванные воспалением структурные изменения в дыхательных путях до настоящего времени не исследованы. Тем не менее продемонстрировано, что стимуляция M<sub>3</sub>-рецепторов усиливает митогенную реакцию гладкой мускулатуры из бычьей трахеи на тромбоцитарный фактор роста [35]. У людей стимуляция мускариновых рецепторов также усиливала митогенные реакции гладкомышечных клеток дыхательных путей на эпидермальный фактор роста [36]. Поскольку при БА повышена экспрессия некоторых факторов роста (эпидермального фактора роста, основного фактора роста фибробластов, сосудистого эндотелиального фактора роста) [37], можно предположить, что взаимодействие ацетилхолина с факторами роста во время хронического воспаления в дыхательных путях причастно к гипертрофии гладкой мускулатуры бронхов.

В экспериментальном исследовании (у морских свинок на модели БА, индуцированной овальбумином) показано, что применение тиотропия в течение 12 нед на фоне систематических провокаций бронхоспазма тормозило увеличение массы, экспрессию миозина и рост сократимости гладкой мускулатуры дыхательных путей по сравнению с группой животных, не получавших тиотропий [38]. Эти дан-

ные указывают на заметную роль ацетилхолина в индуцированной аллергенами перестройке гладкой мускулатуры дыхательных путей *in vivo*, а также на то, что АХП могут быть использованы для профилактики ремоделирования дыхательных путей у больных БА.

Безопасность терапии служит одним из важных принципов лечения больных БА. Наряду с выраженным бронходилатационным эффектом β<sub>2</sub>-агонисты могут вызывать большое число нежелательных эффектов (тахикардия, гипертензия, тремор и др.), степень которых весьма вариабельна. У определенной категории астматиков эти **нежелательные эффекты** могут оказаться жизнеугрожающими – это лица пожилого возраста, пациенты с ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма, артериальной гипертензией. У этих пациентов интенсификация бронходилатационной терапии может быть достигнута при применении тиотропия, что приведет к уменьшению потребности в β<sub>2</sub>-агонистах и снизит риск нежелательных эффектов, связанных с их применением.

Еще одна (и весьма существенная) категория больных, у которых достигается успех при использовании тиотропия, – пациенты с **сочетанием БА и хронической обструктивной болезни легких**. Обычно это лица старше 35 лет с длительным анамнезом одной из болезней. Чаще всего ХОБЛ присоединяется к БА, а не наоборот. При присоединении ХОБЛ прослеживается длительное воздействие факторов риска (курение, профессиональные или бытовые вредности). Присоединением ХОБЛ к БА можно считать ситуацию, когда при стабильном состоянии БА (контролируемые симптомы, малая вариабельность пиковой скорости выдоха) сохраняется снижение ОФВ<sub>1</sub>, даже если есть значительный его прирост в пробе с β<sub>2</sub>-агонистом. При длительном наблюдении за этими больными отмечается неуклонное нарастание симптоматики, уменьшается действенность ГКС и β<sub>2</sub>-агонистов, ранее бывших высокоэффективными, снижается переносимость физических нагрузок. Постепенно появляются признаки формирующегося легочного сердца и хронической дыхательной недостаточности. По сути, у данных больных происходит суммация признаков обоих заболеваний [39].

Эпидемиология этой смешанной патологии практически не изучена. Однако данные по распространенности тяжелой БА (с резистентностью к ГКС, нарастающими признаками дыхательной недостаточности и формированием легочного сердца) близки к числу больных с сочетанием БА и ХОБЛ – от 10 до 25% всех больных БА. В последних редакциях руководства GOLD БА относят к факторам риска ХОБЛ.

У больных с сочетанием БА и ХОБЛ применение тиотропия как изолированно, так и в сочетании с β<sub>2</sub>-агонистами позволяет существенно повысить эффективность терапии. У 472 больных с сочетанием БА и ХОБЛ 12-недельное применение тиотропия оказалось высокоэффективным: снизилась потребность в β<sub>2</sub>-агонистах, улучшились показатели спирометрии, уменьшилась выраженность респираторной симптоматики [40].

Суммируя приведенные экспериментальные и клинические данные о лечебном потенциале тиотропия у больных БА, следует подчеркнуть некоторые аспекты действия тиотропия:

- профилактика ремоделирования бронхиального дерева;
- потенцирование бронходилатационного эффекта при сочетании с  $\beta_2$ -агонистами;
- предполагаемая высокая эффективность у лиц с плохим ответом на  $\beta_2$ -агонисты, связанным с генетическим полиморфизмом  $\beta_2$ -адренорецептора Arg16Gly;
- меньшее, чем у  $\beta_2$ -агонистов, число нежелательных эффектов (отсутствие кардиотоксичности).

Проводимые в настоящее время исследования, несомненно, усилят многие положения, характеризующие положительные стороны использования АХП у больных БА и, в частности, тиотропия как наиболее эффективного препарата. Несмотря на довольно скромное место, выделенное АХП в последней версии GINA, данные последних исследований, расширяющих показания для применения АХП при БА, будут учтены экспертами в дальнейшем.

Уже сейчас можно определить клинические ситуации у больных БА, в которых **применение тиотропия целесообразно**:

- при сочетании БА с ХОБЛ;
- у пожилых лиц с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией;
- при не полностью контролируемой БА, требующей интенсификации бронходилатационной терапии.

Подлежит дальнейшему изучению целесообразность длительного применения тиотропия при БА с частыми эпизодами респираторных инфекций, а также у всех больных с угрозой ремоделирования бронхиального дерева, т.е. у лиц с неполным контролем БА. В современных условиях нельзя игнорировать несомненный потенциал антихолинергических препаратов для совершенствования терапии БА, а их рациональное применение, несомненно, позволит улучшить контроль БА.

### Список литературы

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2007 // [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
2. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб., 2006.
3. Molfino N.A. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1993. V. 148. P. 1238.
4. Barnes P.J. // Physiol. Rev. 1992. V. 72. P. 699.
5. Ayala L.E., Ahmed T. // Chest. 1989. V. 96. P. 1285.
6. Kanazawa H. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 155. P. 747.
7. Gross N.J., Barnes P.J. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1988. V. 138. P. 765.
8. Fryer A.D., Jacoby D.B. // Br. J. Pharmacol. 1991. V. 102. P. 267.
9. Fryer A.D., Jacoby D.B. // Life Sci. 1993. V. 52. P. 529.
10. O'Connor B.J. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 154. P. 876.
11. Barnes P.J. // Amer. J. Med. 2004. V. 20. P. 24S.
12. Parker A.L. // J. Asthma. 2004. V. 41. P. 671.
13. Colice G.L. et al. // J. Asthma. 2005. V. 1. P. 29.
14. Donohue J.F. // Chest. 2004. V. 126. P. 125S.
15. Chhabra S., Pandey K.K. // J. Asthma. 2002. V. 39. P. 375.
16. Israel E. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. P. 75.
17. Taylor D.R. et al. // Thorax. 2000. V. 55. P. 762.
18. Israel E. et al. // Lancet. 2004. V. 23. P. 1505.
19. Fernandes L.B., Goldie R.G. // Curr. Opin. Pharmacol. 2003. V. 3. P. 251.
20. Rodrigo G. et al. // Amer. J. Med. 1999. V. 107. P. 363.
21. Arakawa H. et al. // J. Asthma. 2002. V. 39. P. 77.
22. Nakano Y. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003. V. 90. P. 331.
23. Roy S.R., Milgrom H. // J. Asthma. 2003. V. 40. P. 593.
24. Rebuck A.S. et al. // Amer. J. Med. 1987. V. 82. P. 59.
25. Hallstrand T.S., Fahy J. // Respir. Care. 2002. V. 47. P. 171.
26. Rodrigo G.J., Rodrigo C. // Chest. 2003. V. 123. P. 1908.
27. Corrigan C.J. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1991. V. 144. P. 1016.
28. Yamada K. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 106. P. 844.
29. Kanazawa H. et al. // Chest. 2003. V. 123. P. 600.
30. Kanazawa H., Yoshikawa J. // Amer. J. Med. 2004. V. 116. P. 749.
31. Yamaguchi S. et al. // Thorax. 1997. V. 52. P. 33.
32. Adamko D.J. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 167. P. 550.
33. Bousquet J. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 1720.
34. Johnson P.R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. P. 2145.
35. Gosens R. et al. // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2003. V. 28. P. 257.
36. Krymskaya V.P. et al. // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000. V. 23. P. 546.
37. Asai K. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2003. V. 33. P. 595.
38. Gosens R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 1096.
39. Шмелев Е.И. // Consilium Medicum. 2004. T. 6. № 10. С. 385.
40. Magnussen H. et al. // Respir. Med. 2008. V. 102. P. 50. ●



## Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

**Подписной индекс 81166.**