

Современные методы контроля над бронхиальной астмой: в центре внимания тиотропия бромид

В настоящее время бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. Основной задачей терапии БА является достижение контроля над заболеванием: устранение или минимизация симптомов болезни у пациента, отсутствие ограничений повседневной деятельности, сокращение потребности в препаратах неотложной помощи, снижение частоты обострений. Среди наиболее современных методов улучшения контроля над БА все чаще называют терапию антихолинергическими средствами, в том числе тиотропия бромидом.

Согласно определению экспертов ВОЗ БА – хроническое заболевание, основой которого является воспалительный процесс в дыхательных путях с участием разнообразных клеточных элементов, включая тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. У предрасположенных лиц этот процесс приводит к развитию генерализованной бронхиальной обструкции различной степени выраженности, полностью или частично обратимой спонтанно или под влиянием лечения. Воспалительный процесс вызывает также усиление ответа дыхательных путей в виде бронхиальной обструкции на различные внешние и внутренние стимулы. БА является серьезной социальной, эпидемиологической и медицинской проблемой. БА представляет собой хроническое заболевание дыхательных путей воспалительного характера, которое при неадекватном лечении может значительно влиять на качество жизни пациентов, сокращать продолжительность жизни, приводить к госпитализации, стойкому снижению трудоспособности, являться причиной смерти. Усилия современных врачей и фармакологов позволили достигнуть значительных успехов в лечении БА. Признание ведущей роли аллергического воспаления в патогенезе этого заболевания привело к созданию препаратов, уменьшающих активность воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Контроль над симптомами БА существенно повысился после внедрения в широкую клиническую практику ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Смертность вследствие БА начала резко снижаться, долгое время среди врачей бытовало мнение, что ИКС являются средствами, способными раз и навсегда решить проблему БА. Действительно, только с 1990 по 2010 г. смертность от БА в мире снизилась среди мужчин с 25 до 13, а среди женщин – с 17 до 9 пациентов на 100 тыс. человек в год (R. Lozano et al., 2012). Тем не менее, к сожалению, и сегодня проблема БА крайне актуальна. В мире около 300 млн больных БА, ее распространенность в разных странах колеблется от 1 до 18% (GINA, 2014). Чрезвычайно важным является тот факт, что снижение смертности не сопровождается снижением заболеваемости БА, которая по-прежнему остается не просто высокой, но и имеет неуклонную тенденцию к росту. По оценкам ВОЗ, ежегодно БА обуславливает потерю 15 млн так называемых DALY (Disability Adjusted Life Year – «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью»), что составляет 1% от общего всемирного ущерба от заболеваний (M. Masoli, 2004).

Современные методы контроля БА

Помимо снижения смертности от БА, широкое использование ИКС, а затем и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) в начале прошлого десятилетия способствовало существенному повышению уровня контроля над симптомами БА по всему миру. Цифры весьма убедительны: в конце 1990-х годов БА отвечала критериям контролируемой примерно у 5–6% пациентов с диагнозом БА, а уже в 2006 году хороший уровень контроля над заболеванием отмечался у 49% больных (K.F. Rabe et al., 2000; M.R. Partridge et al., 2006).

Существуют фиксированные комбинации ИКС и пролонгированных β_2 -адреномиметиков, являющиеся одновременно базисной терапией и симптоматическим средством. Согласно глобальной стратегии GINA фиксированные комбинации являются наиболее эффективными средствами базисной терапии БА, так как позволяют снимать приступ и одновременно являются лечебным средством.

Однако в последние годы тенденция увеличения уровня контроля над симптомами БА практически

исчерпала себя. Все чаще среди практикующих врачей можно услышать мнение, что ИКС «исчерпали себя», «перестали работать», «возникло привыкание». Официальные цифры также неутешительны: в пяти странах Европы с 2006 по 2010 г. не было отмечено достоверного улучшения контроля над заболеванием (P. Demoly et al., 2012). В странах СНГ контроль над БА не имеет тенденции к росту с 2010 г. (В.В. Архипов, 2014).

Такая ситуация, безусловно, имеет свои причины.

Существует целый перечень факторов, в силу которых установление контроля над БА является невозможным для значительного количества пациентов. Такими факторами являются: традиционно низкий уровень приверженности больных к терапии ИКС, многочисленные ошибки в технике ингаляций лекарственных средств, резистентность к ИКС, генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов (G.N. Rootmensen et al., 2010; M. Humbert et al., 2007).

Очевидно, что простое повышение дозировок ИКС и ДДБА у пациентов с не полностью контролируемой астмой не было способно решить проблему и, кроме прочего, сопровождалось увеличением количества побочных эффектов, поэтому требовался поиск новых терапевтических решений при БА с использованием инновационных форм выпуска.

Тиотропия бромид уже более 10 лет широко используется в клинической практике, успех за это время стать золотым стандартом в терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) (A. Yohannes et al., 2013). Изначально бытовало традиционное мнение, что терапевтическая ценность М-холинолитиков, к группе которых относится тиотропий, у больных БА крайне ограничена. Однако практикующие врачи отмечали, что назначение тиотропия бромида пациентам с неконтролируемой (несмотря на адекватную терапию и комплаенс пациента) БА позволяло улучшить состояние больных. При этом тиотропия бромид не был зарегистрирован по показанию «бронхиальная астма», поэтому врачи зачастую добавляли к диагнозу пациента указание на ХОЗЛ, чтобы иметь возможность назначить данный препарат. Исправить данную ситуацию помогла публикация результатов нескольких крупных исследований, в которых было убедительно показано, что у больных с неконтролируемой БА использование тиотропия позволяет увеличить показатели спирометрии и снизить риск обострений заболевания (K.S. Adams, D.K. Lowe., 2013). Такие результаты позволили в 2014 г. зарегистрировать тиотропия бромид по новому показанию: для больных БА, у которых контроль не был достигнут на фоне приема ИКС, в том числе в комбинации с ДДБА (В.В. Архипов, 2014).

Холинергические механизмы патогенеза БА

В последние годы принято считать, что у больных ХОЗЛ повышенный холинергический тонус является практически единственным устранимым механизмом ограничения воздушного потока в дыхательных путях (J. Wedzicha et al., 2012). Это в полной мере подтверждается высокой клинической эффективностью М-холинолитиков у пациентов с ХОЗЛ. Одновременно с этим бытовало стойкое мнение, что в патогенезе БА роль повышенного холинергического тонуса невелика, поэтому в терапии данного заболевания антихолинергические средства использовались достаточно ограниченно, считаясь препаратами второго плана по отношению к β_2 -агонистам, несмотря на то что уже с конца XIX века атропин

и атропиноподобные препараты использовались при БА в качестве первых бронхолитиков. Последующие многочисленные масштабные исследования показали, что β_2 -агонисты существенно превосходят М-холинолитики в качестве расширяющих бронхи препаратов (A. Ikeda et al., 1995). Это в полной мере объясняется ведущими механизмами бронхообструкции у больных, страдающих БА, такими как спазм гладкой мускулатуры и отек слизистой оболочки дыхательных путей. В этих случаях назначение β_2 -агонистов и кортикостероидов (КС) оказывает более значимый лечебный эффект.

До недавнего времени М-холинолитикам в терапии БА отводилась второстепенная роль, их назначали редко и лишь в комбинации с β_2 -агонистами с целью купирования симптомов. Было известно, что комбинация М-холинолитика (например, ипратропия) и β_2 -агониста обеспечивает более выраженный бронхолитический эффект, чем назначение этих препаратов по отдельности (G. Rodrigo et al., 1999). При обострениях БА вышеупомянутая комбинация лекарственных средств примерно в 2 раза способна снизить риск госпитализации, причем эффективность такой терапии прямо коррелирует с тяжестью обострений (L.H. Plotnik et al., 1998; G. Rodrigo et al., 2000).

Эффективность М-холинолитиков преимущественно у больных с тяжелыми формами течения БА объясняется двумя основными механизмами. Общеизвестно, что частые ингаляции β_2 -агонистов приводят к снижению чувствительности (десенситизации) и сокращению числа функционально активных β_2 -адренорецепторов (down-регуляция) в тканях дыхательных путей (R. Shelley et al., 2004). Таким образом, эффективность β_2 -агонистов при лечении тяжелой БА достаточно быстро снижается, в то время как бронхолитическое действие М-холинолитиков остается неизменным (J.F. Donohue et al., 2002). Важно отметить, что уменьшение количества активных β_2 -адренорецепторов отмечается как у больных БА, так и при ХОЗЛ, причем постоянное применение ДДБА приводит также к выраженному снижению чувствительности рецепторов (B. Giannini et al., 2001).

Кроме того, результаты целого ряда современных исследований позволяют взглянуть на роль холинергических механизмов в патогенезе БА под другим углом. Установлено, что парасимпатический тонус может повышаться в ответ на ряд экзо- и эндогенных 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 анкириновые рецепторы 1 (transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1) приводит к рефлекторному повышению парасимпатического тонуса (A.A. Aubdool et al., 2011).

В ходе исследований K. Raemdonck и соавт. (2012), проводимых с участием сенсibilизированных к овальбумину мышей, было установлено, что эндотрахеальное введение тиотропия бромида способно предотвращать развитие поздней фазы аллергического ответа. Данные результаты указывают на существенное значение парасимпатической иннервации в патогенезе БА. Передача нервного импульса в эфферентных парасимпатических волокнах осуществляется при участии трех основных типов холинорецепторов. М₁-холинорецепторы расположены в парасимпатических ганглиях, их активация способствует передаче сигналов. М₃-холинорецепторы расположены на поверхности гладкомышечных клеток дыхательных путей, их активация повышает бронхиальный тонус. М₂-холинорецепторы расположены на пресинаптических мембранах, их стимуляция приводит к значительному снижению выделения ацетилхолина. Таким образом, М₂-холинорецепторы защищают дыхательные пути от повышенного влияния парасимпатической нервной системы на гладкие мышцы бронхов (B. Disse et al., 1993). Целый перечень патогенетических механизмов у больных БА могут приводить к стойкому снижению количества М₂-холинорецепторов. К примеру, число М₂-холинорецепторов существенно

сокращается под воздействием белков, продуцируемых многочисленными эозинофилами. Влияние активных форм кислорода, вирусной нейраминидазы и ряда других факторов также приводит к стойкому дефициту M_2 -холинорецепторов и усилению парасимпатического влияния на гладкую мускулатуру бронхов (F.R. Coulson, A.D. Fryer, 2003). Кроме того, количество M_2 -холинорецепторов сокращается в ночные часы, под воздействием циркадных ритмов, что имеет огромное значение для пациентов с ночной формой БА (R.J. Martin, 1993). Уже в середине-конце 80-х годов прошлого века было доказано, что у больных БА влияние ингаляционных холинолитиков на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) наиболее выражено в ночные часы (J.R. Catterall et al., 1988).

Значительную эффективность М-холинолитиков при ХОЗЛ традиционно связывают с положительным влиянием на процессы гиперинфляции. Средства данной группы эффективно уменьшают сопротивление в центральных дыхательных путях, что, в свою очередь, упрощает прохождение потока воздуха в поврежденные бронхиолы, значительно снижая функциональную остаточную емкость легких (B. Celli et al., 2003).

На протяжении долгих лет принято было считать, что образование бронхоэктазов характерно исключительно для ХОЗЛ и не патогномично в случае с БА. Но первые же исследования с применением компьютерной томографии показали, что тяжелое течение БА зачастую приводит к формированию «воздушных ловушек», также было обнаружено наличие бронхоэктазов у больных с неполной обратимостью бронхообструкции на фоне тяжелого течения БА (F. Paganin et al., 1996; R.L. Sorkness et al., 2008). Таким образом, анализируя представленные сведения, можно говорить о немаловажной роли холинергических механизмов в формировании позднего аллергического ответа у больных БА, а у пациентов с тяжелой формой БА на фоне гиперинфляции значение этих механизмов возрастает.

Кроме того, у больных с функциональным преобладанием М-холинорецепторов в дыхательных путях (детский и пожилой возраст, курение в анамнезе, ночная форма БА) парасимпатическая иннервация может приобретать особое значение. Вместе с тем некоторые фенотипы БА (тяжелое течение, пожилой возраст, ночная БА, коморбидность с ожирением и БА у курящих) следует рассматривать как клинические формы заболевания, при которых обычно не удается обеспечить контроль над симптомами ввиду недостаточного ответа на терапию КС (G.W. Chalmers et al., 2002; S.E. Wenzel, 2012). Следовательно, изучение клинического потенциала М-холинолитиков у таких пациентов приобретает особую актуальность.

Существует еще одна группа пациентов с тяжелой БА, характеризующаяся плохим ответом на стандартные виды лечения – больные с генетически обусловленным полиморфизмом β_2 -адренорецепторов. Мутации, приводящие к замене одной из аминокислот в структуре рецептора, обуславливают более тяжелое течение заболевания, снижают терапевтический ответ и ускоряют процессы десенситизации рецепторов при назначении β_2 -агонистов (D.R. Taylor et al., 2000; Wechsler et al., 2006). Для пациентов с подобным генетическим дефектом применение М-холинолитиков не просто перспективно, но и патогенетически обосновано, что дает возможность получить великолепные результаты лечения.

Широкое использование ИКС в последние 15 лет позволило детально изучить механизм воздействия данной группы препаратов на респираторную систему больных БА. В многочисленных исследованиях было установлено, что КС оказывают значительное влияние на механизмы воспаления в дыхательных путях, предотвращая их ремоделирование – необратимое изменение структуры и функции стенки бронхов, которое, в свою очередь, приводит к развитию фиксированной бронхообструкции (С.М. Skold, 2010). Этот эффект ИКС длительное время считался абсолютно уникальным, а препараты кортикостероидов – безусловно незаменимыми. Однако в исследованиях на биологических моделях БА было установлено, что тиотропия бромид способен предотвращать развитие гиперплазии бокаловидных клеток и генерализованного фиброза, обусловленного перибронхиальным отложением коллагена (S. Ohta et al., 2010). Кроме того,

тиотропия бромид индуцирует снижение количества воспалительных клеток и уровня провоспалительных цитокинов, а также предотвращает развитие гипертрофии мышц бронхов (J.Y. Kang et al., 2012). Вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что положительный эффект тиотропия при БА не ограничивается бронхолитическим. Тиотропия бромид способен оказывать влияние практически на все важнейшие компоненты в процессе ремоделирования бронхов у больных БА (В.В. Архипов, 2014).

Неослабевающий научный интерес к проблеме, большое количество и разнонаправленность современных исследований, посвященных вопросу применения антихолинергических препаратов у больных с БА, позволяют говорить о том, что данный класс лекарственных средств может эффективно использоваться не только в составе бронхолитиков для купирования симптомов (например, Беродуал), но и в качестве длительной поддерживающей терапии. При этом среди холинолитиков для базисной терапии БА в первую очередь рассматривается именно тиотропия бромид, продолжительность действия которого составляет более 24 ч.

Место тиотропия бромида в лечении БА

В последние 10 лет было проведено достаточно большое количество исследований по изучению воздействия тиотропия бромида на течение БА. Важно отметить, что среди организаторов этих исследований отмечена не только компания-производитель, но и некоммерческие научно-исследовательские организации, в том числе Национальный институт сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) (S.P. Peters et al., 2010). Сегодня насчитывается более 17 таких исследований, проводимых с участием как взрослых, так и детей. Чаще всего под прицел ученых попадали случаи использования тиотропия бромида при неэффективности традиционной «протокольной» терапии БА: при отсутствии контроля над БА на фоне использования максимальных доз ИКС, в том числе в фиксированных комбинациях с ДДБА.

В исследование Т. Fardon и соавт. (2007) были включены больные с ОФВ₁ <65% от должного с обратимой бронхообструкцией. После терапии флутиказона пропионатом в дозе 1000 мкг/сут больные были разделены на 2 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. Крупное исследование TALC (Tiotropium Bromide as an Alternative to Increased Inhaled Glucocorticoid in Patients Inadequately Controlled on a Lower Dose of Inhaled Corticosteroid) проходило с участием больных БА (средний возраст 42 года, ОФВ₁ – 71,5% от должного) неконтролируемого течения (1,64 балла по вопросу АСВ – Asthma Control Questionnaire) с высокой (1,7 раза в сутки) потребностью в дополнительных ингаляциях бронхолитиков (S.P. Peters et al., 2010). В ходе данного исследования сравнивали три альтернативных направления с целью повышения контроля над БА: удвоение дозы ИКС, дополнительное включение в терапию салметерола, прибавление к терапии тиотропия бромида. В результате было установлено, что включение в терапию бронхолитиков у больных с неконтролируемой формой БА имеет значительные преимущества по сравнению с увеличением дозы ИКС. В разрезе установления контроля над симптомами БА эффективность дополнительного применения тиотропия бромида была эквивалентна таковой в группе салметерола, но при этом у больных, получавших М-холинолитик, отмечались достоверно более высокие показатели ОФВ₁. В этом же исследовании было убедительно показано, 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). При подведении итогов исследования оказалось, что применение салметерола позволило улучшить контроль над симптомами БА у 16% пациентов, хороший ответ на терапию тиотропия бромидом наблюдался у 23% больных, а равноценно хороший ответ и на салметерол, и на тиотропий отмечался у 29% пациентов.

У 52% больных после назначения тиотропия доля дней с хорошим контролем над БА увеличилась более чем на 10%. Полученные в ходе данного исследования результаты позволяют говорить о возможности оптимизации контроля над симптомами БА путем включения тиотропия бромида в схемы стандартной терапии.

Достаточно ярко эффективность применения тиотропия бромида в терапии БА была продемонстрирована в двух параллельных исследованиях, результаты которых были опубликованы в 2012 г. (H. Kerstjens et al., 2012). Эти исследования проходили с участием 912 больных с неконтролируемым течением БА на фоне фиксированной комбинированной терапии. У участников исследования предварительная терапия включала прием ИКС в дозе ≥ 800 мкг/сут в эквиваленте бекламетазона дипропионата в сочетании с ДДБА. Все пациенты в течение предшествующих 12 месяцев перенесли не менее одного обострения заболевания, требующего приема системных КС. Участники были разделены на 2 группы, в первой к терапии была добавлена одна ингаляция тиотропия в дозе 5 мкг/сут (две дозы по 2,5 мкг) через Респимат®, во второй применялось плацебо. Несмотря на то что все больные в процессе исследования получали терапию ДДБА, добавление тиотропия позволило существенно увеличить максимальную величину ОФВ₁: 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 значительно больше, чем в группе плацебо (226 дней). Следовательно, у больных с неконтролируемым течением БА применение тиотропия бромида позволяет существенно улучшить показатели спирометрии, увеличить количество бессимптомных дней и почти на 25% сократить число обострений. В своем исследовании М. Yoshida и соавт. (2013) отрастил особенно высокую эффективность тиотропия бромида при сочетании БА с эмфиземой легких и хроническим бронхитом. Важность этого наблюдения сложно переоценить, так как больные с эмфиземой характеризуются сниженным ответом на терапию комбинированными препаратами (J.H. Lee et al., 2010).

Данные вышеперечисленных исследований позволяют уверенно говорить о новом показании для назначения тиотропия бромида – БА, симптомы которой сохраняются на фоне стандартной терапии ИКС, в том числе в фиксированной комбинации с ДДБА. Важно отметить, что добавление тиотропия к терапии неконтролируемой БА у пациентов, получающих комбинированную терапию ИКС + ДДБА, является более эффективным методом, чем удвоение дозы ИКС.

Для больных с БА оптимальным является применение тиотропия бромида с помощью жидкостного ингалятора Респимат®, который обладает целым рядом особенностей, выделяющих это приспособление среди других ингаляторов. Низкая скорость и продолжительность (1,5 с) выделения аэрозоля создают хорошие условия для доставки препарата в дыхательные пути, а 55% дозы представлено частицами оптимального размера (D. Hochrainer et al., 2005; G. Pitcairn et al., 2005). Ингалятор обеспечивает минимальную степень депозиции препарата в ротоглотке. Респимат® отличается простотой техники ингаляций, пациенты уже с первых дней применения уверенно обращаются с устройством. Тиотропия бромид широко известен под торговым названием Спирива® Респимат® (Производство Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия).

Тиотропия бромид является первым и наиболее изученным М-холинолитиком пролонгированного действия. Эффективность и безопасность Спиривы Респимат® при БА, в том числе при ее неконтролируемых формах, доказаны в ходе широкомасштабных клинических исследований. Включение тиотропия бромида (Спирива® Респимат®) в схему терапии БА является важным и современным шагом для повышения уровня контроля над заболеванием.