

Тиотропия бромид в лечении хронического обструктивного заболевания легких и бронхиальной астмы

Ингаляционные бронхолитики являются основой фармакологического лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) стабильного течения и включают β_2 -агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов. Тиотропия бромид – антимускариновый бронхолитик длительного действия, который является препаратом выбора для терапии больных ХОЗЛ средней и тяжелой степени. Эффективность и безопасность тиотропия при этом заболевании продемонстрированы в современных клинических исследованиях. Также исследования указывают на эффективность тиотропия при трудно контролируемой бронхиальной астме (БА), а также потенциал в лечении Астма-ХОЗЛ перекрестного синдрома (АХПС). Сочетание различных молекул бронхолитиков и добавление ингаляционных кортикостероидов (ИКС) являются адекватными терапевтическими альтернативами. В этой статье представлены результаты последних клинических исследований и теоретическое обоснование эффективности тиотропия в лечении хронических бронхообструктивных заболеваний.

Введение

В начале XIX века медики британской армии, служившие в Индии, познакомили западную медицину с антихолинергическими средствами [1]. Листья и корни дурмана обыкновенного (источник страмония), белены черной (источник гиосцина или скополамина) и белладонны обыкновенной (содержит алкалоид атропин) заняли свое место в большинстве фармакопей [2]. Благодаря жирорастворимости эти природные антихолинергические средства легко проникают через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. При их использовании в высоких дозах в качестве бронхолитиков развиваются такие побочные эффекты, как снижение слюноотделения, сухость во рту, мидриаз, нечеткость зрения, задержка мочи, угнетение моторики кишечника, тошнота, тахикардия и снижение потоотделения. Поэтому открытие в 1920 г. адренергических агонистов вытеснило холинолитики с позиции препаратов первой линии для лечения астмы и эмфиземы [3].

Однако с начала 1970-х годов наблюдается возобновление интереса к антихолинергическим препаратам. Это было обусловлено несколькими факторами, такими как увеличение распространенности, заболеваемости и смертности от астмы, необходимость альтернативы β_2 -агонистам, более глубокое понимание холинергических механизмов, контролирующего диаметр дыхательных путей в состояниях здоровья и болезни, и создание синтетических аналогов атропина [4].

Новые антихолинергические препараты являются водорастворимыми и плохо всасывающимися четвертичными производными аммония, в результате чего они могут вызывать только слабо выраженные побочные эффекты при ингаляционном пути введения. Эти лекарственные средства включают тиазиния хлорид, ипратропия, окситропия, гликопиррония, аклидиния и тиотропия бромид [5].

Во всем мире БА и ХОЗЛ нарушают жизнь примерно 300 и 200 млн человек соответственно [6]. Кроме того, данные заболевания являются дорогостоящими. Например, только в США расходы, связанные с ХОЗЛ, в 2010 году достигли 36 млрд долларов [7].

Несмотря на имеющиеся сегодня научно обоснованные принципы лечения, есть необходимость в продолжении поиска новых и инновационных подходов, которые позволили бы обеспечить оказание лучшей помощи пациентам с бронхообструктивными заболеваниями [8].

Молекулярная биология

Мускариновые рецепторы были классифицированы на пять подтипов, первоначально на основании селективности препаратов, что затем было подтверждено молекулярным клонированием.

M_1 -, M_2 - и M_3 -рецепторы обнаружены в дыхательных путях человека [3]. M_1 -рецепторы локализируются в стенках альвеол и парасимпатических ганглиях дыхательных путей, их блокада уменьшает бронхоконстрикцию. M_2 -рецепторы расположены на постганглионарных холинергических нервных окончаниях и ограничивают амплитуду индуцированного блуждающим нервом бронхоспазма. M_3 -рецепторы находятся на гладкомышечных клетках и подслизистых железах дыхательных путей, где опосредуют бронхоконстрикцию и секрецию слизи [4].

Тиотропия бромид является ингаляционным пролонгированным антагонистом мускариновых рецепторов. Он имеет высокое сродство к M_1 - и M_3 -рецепторам и очень медленно высвобождается из связи с ними, в то время как диссоциация с M_2 -рецепторами происходит быстрее. Тиотропия бромид вызывает долгосрочную блокаду холинергической бронхоконстрикции в дыхательных путях человека и тем самым обеспечивает 24-часовую бронходилатацию [10].

Тиотропия бромид у курильщиков с ХОЗЛ

ХОЗЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. Миллионы людей страдают от этой болезни и умирают преждевременно от нее или ее осложнений [8, 11]. Курение является наиболее важным фактором риска возникновения ХОЗЛ в развитых странах мира.

Лечение ХОЗЛ в настоящее время направлено как на облегчение симптомов заболевания, так и на снижение риска будущих неблагоприятных событий, в частности обострений [12].

UPLIFT – 4-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором пациенты с ХОЗЛ от среднего до очень тяжелого течения получали тиотропия бромид 18 мкг (с помощью сухопорошкового ингалятора ХендиХейлер®) или плацебо один раз в день. Исследование показало значительное улучшение функции легких и связанного со здоровьем качества жизни, а также снижение риска обострений и госпитализаций при применении тиотропия. В исследовании UPLIFT тиотропия ассоциировалась со снижением частоты осложнений как со стороны респираторной системы (одышка, дыхательная недостаточность), так и сердечно-сосудистой (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда). Кроме того, в этом исследовании тиотропия не был связан с повышением частоты пневмонии или инсульта в противовес результатам опубликованного ранее метаанализа [13, 15]. Эти данные были подтверждены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) [16]. Однако все еще оставались некоторые опасения относительно сердечно-сосудистой безопасности

препарата, поэтому эксперты подчеркивали необходимость проведения контролируемых рандомизированных исследований с большей статистической мощностью [17].

ТИОСПИР является рандомизированным двойным слепым исследованием с участием 17 135 пациентов с ХОЗЛ. В ходе исследования сравнивали группы пациентов, получавших тиотропия с помощью доставочных устройств Респимат® (в суточных дозах 2,5 и 5 мкг) и ХендиХейлер® (18 мкг в сутки). Исследование ТИОСПИР примечательно тем, что оно включило значительное количество пациентов с сердечно-сосудистой патологией (1825 больных с аритмией и 3152 – с ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью). Было показано, что даже у таких пациентов тиотропия, который принимался при помощи доставочного устройства Респимат®, не повышает риск смерти или неблагоприятных событий. В свою очередь, тиотропия, который применяется при помощи доставочного устройства ХендиХейлер®, по данным других исследований, ассоциировался со снижением смертности даже у пациентов с заболеваниями сердца [14, 19].

Таким образом, результаты исследования ТИОСПИР показывают, что следует проявлять осторожность в интерпретации результатов метаанализов и наблюдательных исследований относительно безопасности. Это всего лишь post hoc исследования без предварительной гипотезы [16]. Рандомизированные клинические испытания уравнивают вмешивающиеся факторы, проявляющиеся в наблюдательных исследованиях, и поэтому демонстрируют более реалистичные результаты [21, 25].

Механизм действия тиотропия при ХОЗЛ

ХОЗЛ представляет собой воспалительное заболевание, а при обострении наблюдается еще большее усиление воспалительного ответа. Тиотропия в дополнение к сокращению частоты обострений и связанных с ними госпитализаций продлевает время до первого обострения по сравнению с плацебо [13, 18]. Известно, что ацетилхолин повышает активность хемотаксиса нейтрофилов при ХОЗЛ и что in vitro этот эффект ослабляется под действием тиотропия. Эти наблюдения указывают на возможный противовоспалительный механизм действия препарата, хотя данное предположение все еще остается предметом дискуссий [26].

Тиотропия уменьшает объем мокроты, но не изменяет ее вязкоупругие свойства. В исследованиях in vitro показано, что ацетилхолин индуцирует высвобождение эпителиальными клетками медиаторов воспаления, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), лейкотриен B_4

(LTB₄) и простагландин E₂. Это высвобождение опосредовано мускариновыми рецепторами и может ингибироваться тиотропием [28]. Существуют также доказательства того, что тиотропия может уменьшать сократимость и пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей и пролиферацию фибробластов. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что холинергическая система играет важную роль в профибротических процессах ремоделирования дыхательных путей. Перибронхиоларный фиброз может быть ключевым фактором в прогрессирующем снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) при ХОЗЛ [29]. Ингибирующий эффект тиотропия в отношении фиброза может быть обнаружен только после нескольких лет лечения как замедление снижения функции легких [30].

Долгосрочных исследований по данному вопросу пока нет, но имеющиеся сегодня клинические данные указывают на то, что М-холинолитики обладают противовоспалительным эффектом и/или влияют на ремоделирование дыхательных путей при ХОЗЛ.

ХОЗЛ у некурящих лиц

Среди пациентов с ХОЗЛ 25-45% никогда не курили. У этих больных наиболее важными идентифицируемыми факторами риска являются воздействие биотоплива, профессиональный контакт с пылью и дымом, наличие в анамнезе туберкулеза легких или астмы, загрязнение окружающей среды и низкий социально-экономический статус. Приблизительно 3 млрд человек (половина населения земного шара) подвергаются воздействию дыма от сгорания биомассы, в то время как табак курят только 1,01 млрд людей, следовательно, биотопливо может быть даже более значимым фактором риска развития ХОЗЛ в глобальном масштабе, как это наблюдается в развивающихся странах [58].

Биотопливо используется для отопления и приготовления пищи в открытых печах (дерево, уголь, сухая трава, навоз и др.). В развивающихся странах сжигается около 2 млрд килограммов биомассы в сутки [59, 60]. Дым, образующийся при сгорании биотоплива, содержит ряд поллютантов: твердые частицы (PM_{2,5}, PM₁₀), оксид углерода, диоксид азота, диоксид серы, формальдегид и полициклические органические вещества. Они аналогичны поллютантам, содержащимся в табачном дыме, и вызывают воспалительный процесс в мелких дыхательных путях и легочной паренхиме [61]. В развивающихся странах около 50% случаев смерти от ХОЗЛ обусловлены использованием биотоплива, причем 75% умерших составляют женщины [62]. ВОЗ включила загрязнение окружающей среды продуктами сгорания биомассы в топ-10 рисков для здоровья человека, так как этот фактор отвечает примерно за 1,5 млн смертей ежегодно [63].

В нескольких работах сравнивали фенотип ХОЗЛ у некурящих лиц и курильщиков. В исследовании с участием мексиканских женщин с ХОЗЛ, которые подвергались воздействию дыма от сгорания биомассы, были показаны такие же клинические характеристики, показатели качества жизни и смертности, как и в исследованиях с курящими пациентами

с ХОЗЛ [66]. Shavelle и соавт. обнаружили сокращение продолжительности жизни у никогда не куривших пациентов с ХОЗЛ по сравнению с курильщиками [67]. Mendoza и его коллеги сообщили о том, что женщины с ХОЗЛ, обусловленным воздействием дыма от биотоплива, имеют более выраженный легочный фиброз, усиление отложения пигмента и большее утолщение интимы легочных сосудов, чем женщины с ХОЗЛ, вызванным табакокурением [68].

Пока нет специальных исследований по использованию антихолинэргических препаратов у этих больных, в частности по той причине, что в развитых странах главной причиной ХОЗЛ считается курение.

Тиотропий при БА

Даже при соблюдении современных рекомендаций до 50% пациентов с БА не контролируют заболевание. Часть больных продолжают испытывать постоянные симптомы и обострения, несмотря на высокие дозы препаратов. Для обозначения этого явления используется много терминов: рефрактерная, тяжелая, стероидрезистентная, стероидзависимая, трудная, плохо контролируемая, «хрупкая», нестабильная, необратимая астма [70]. Обычно такие пациенты получают β_2 -агонисты длительного действия и высокие дозы ИКС. В руководстве GINA рекомендуется в лечении таких пациентов комбинировать препараты первой линии с другими лекарственными средствами [72].

Ненейрональная холинэргическая система широко экспрессируется в эпителиальных клетках, эозинофилах, подслизистых железистых клетках, гладкомышечных клетках и различных иммунных клетках, в том числе лимфоцитах, макрофагах и тучных клетках дыхательных путей. Это говорит о том, что ненейрональные холинэргические механизмы могут играть важную роль в патофизиологии БА [73]. Таким образом, использование антихолинэргических препаратов представляется перспективным направлением в лечении пациентов с БА, не отвечающих на ИКС.

Поиск литературы по вопросу применения тиотропия при БА позволил обнаружить 149 статей, в том числе пять рандомизированных клинических исследований и два открытых неконтролируемых исследования. Использование тиотропия в сочетании с ИКС или комбинацией ИКС/ β_2 -агонист длительного действия у пациентов с неконтролируемой БА от умеренной до тяжелой степени показало улучшение функции легких, которое сохранялось даже при снижении дозы ИКС и прекращении приема β_2 -агонистов длительного действия. Таким образом, тиотропий может считаться эффективным решением для таких больных, не добавляя проблем с безопасностью [74].

Исследование TALC показало, что тиотропий, который принимался при помощи доставочного устройства ХендиХейлер® 18 мкг/сут, в сочетании с низкими дозами ИКС более эффективен, чем удвоение дозы стероидов, в отношении улучшения утреннего и вечернего показателя пиковой скорости выдоха ($p \leq 0,001$) и ОФВ₁ ($p \leq 0,004$). Он был не менее эффективен, чем сальметерол, в улучшении функции легких и продемонстрировал выраженный бронходилатационный эффект при плохо контролируемой астме [75]. В работе Kerstjens и соавт. использование тиотропия при помощи доставочного устройства Респимат® 5 мкг/сут на 56 дней продлило время до первого тяжелого обострения

с уменьшением риска тяжелых обострений по сравнению с плацебо на 21% ($p=0,03$) [76].

Справка ЗУ

В 2015 году тиотропий был включен в современный алгоритм лечения БА в руководстве GINA. Согласно новым рекомендациям тиотропий в доставочном устройстве Респимат® показан как дополнительная терапия для пациентов старше 18 лет с историей обострений в анамнезе на 4 и 5 степени терапии.

Такое показание («дополнительная поддерживающая бронхолитическая терапия больных астмой, которые в настоящее время получают поддерживающую терапию комбинацией ингаляционных кортикостероидов (>800 мкг будесонида/сутки или эквивалент) и β_2 -агонистов длительного действия и которые имели ≥ 1 тяжелых обострений болезни в течение предшествующего года») уже зарегистрировано для препарата Спирива Респимат® и в Украине.

Тиотропий при АХПС

Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что у значительного количества пациентов старше 50 лет с обструктивным заболеванием дыхательных путей имеются признаки и астмы, и ХОЗЛ [80]. Дискуссия о том, является ли ХОЗЛ следствием БА (голландская гипотеза) или оба заболевания независимы (британская гипотеза), продолжается [81, 82]. Принципиальным моментом для своевременного выявления и адекватного лечения этих пациентов является худший прогноз при сочетании данных заболеваний. Так, АХПС характеризуется более частыми обострениями, более низким качеством жизни, более быстрым снижением функции легких, увеличением смертности и потреблением большего количества ресурсов здравоохранения, чем астма или ХОЗЛ по отдельности [83].

Основным лечением АХПС является сочетание ИКС с β_2 -агонистом длительного действия и/или холинолитиком длительного действия. Преимущества тиотропия у пациентов с ХОЗЛ и гиперреактивностью дыхательных путей или сопутствующей БА были отмечены еще до того, как было признано существование АХПС [84, 85]. Magnussen и соавт. провели 12-недельное проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, включавшее 472 пациентов с АХПС, и показали, что применение тиотропия позволяет достичь статистически значимого улучшения ОФВ₁ по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,001$). Было также отмечено значительное сокращение использования сальбутамола в группе тиотропия. Таким образом, тиотропий может быть эффективным бронхолитиком у пациентов с АХПС при добавлении к ИКС с или без β_2 -агонистов длительного действия в зависимости от клинической и спирометрической картины [86].

Выводы

Тиотропия бромид является безопасным и эффективным бронхолитиком для лечения ХОЗЛ от умеренной до очень тяжелой степени. Вполне вероятно, что этот препарат будет иметь такие же преимущества в лечении ХОЗЛ у некурящих пациентов, как у курильщиков, хотя это требует подтверждения. Кроме того, тиотропий имеет расширяющийся спектр показаний при БА и АХПС.

Сокращенный перевод с англ.
Натали Мищенко

Список литературы находится в редакции.

J Clin Med Res. 2015 Nov; 7(11): 831-839.



**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріплення»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день