

Роль холинергической стимуляции и эффективность холинолитиков при обструктивных заболеваниях легких

По материалам III Национального астма-конгресса

Продолжаем публикацию обзоров наиболее интересных докладов, лекций и мастер-классов, прозвучавших в рамках III Национального астма-конгресса, который проходил 6-7 октября в г. Киеве. Представляем вниманию читателей доклад заведующей отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Людмилы Александровны Яшиной о роли холинергической иннервации в патогенезе бронхообструктивных заболеваний и возможностях ингаляционных холинолитических средств в их лечении.

— Парасимпатическая нервная система играет важную роль в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов. Так, стимуляция блуждающего нерва (n. vagus) приводит к развитию гиперреактивности дыхательных путей и бронхоконстрикции у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и бронхиальной астмой (БА). Под влиянием стимуляции блуждающего нерва происходит активация холинергических рецепторов, изменение синтеза оксида азота, изменяется структура и функция железистого аппарата и гладкой мускулатуры бронхов. Следует подчеркнуть, что у здоровых лиц и больных БА отмечается разный ответ на стимуляцию n. vagus.

Основные эффекты стимуляции блуждающего нерва на нижние дыхательные пути реализуются посредством мускариновых рецепторов, которые локализованы в бронхиальном дереве и легких. В настоящее время известно пять подтипов мускариновых рецепторов, однако развитие бронхоконстрикции и других патологических изменений, характерных для обструктивных заболеваний легких, связывают в основном со стимуляцией трех подтипов — M₁-, M₂- и M₃-рецепторов. Бронхоконстрикция возникает преимущественно при стимуляции M₁- и M₃-рецепторов и угнетении M₂-рецепторов, мукоцилиарный транспорт обеспечивается за счет стимуляции M₃-рецепторов и ингибирования M₂-рецепторов, увеличение секреции слизи бокаловидными клетками — стимуляцией M₁-, M₃- и угнетением M₂-рецепторов. Доказано активирующее влияние холинергической стимуляции на пролиферацию фибробластов и избыточное образование коллагена в стенке бронха. Существует также точка зрения, что стимуляция n. vagus может непосредственно индуцировать воспаление в дыхательных путях.

! Уменьшить негативное влияние холинергической стимуляции на дыхательные пути при бронхообструктивных заболеваниях позволяют холинолитики. Применение этих препаратов обеспечивает бронходилатацию, уменьшение секреции слизи, но в то же время не оказывает негативного влияния на мукоцилиарный клиренс и не способствует задержке образовавшейся слизи в бронхиальном дереве. Кроме того, холинолитики могут прямо и опосредовано влиять на выраженность воспалительного процесса.

Прямое противовоспалительное действие связано с блокадой эффектов ацетилхолина, обладающего выраженными провоспалительными свойствами. На фоне применения холинолитиков отмечается уменьшение экспрессии M₃-рецепторов и образования ацетилхолина с последующим подавлением хемотаксиса нейтрофилов и продукции провоспалительного лейкотриена B₄ (Profita et al., 2005). Показано влияние холинолитиков на регуляцию некоторых клеточных функций — секрецию, цилиарную активность, межклеточные взаимодействия, продукцию цитокинов и медиаторов. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что холинолитики предупреждают

аллергениндуцированный митогенный ответ гладкой мускулатуры бронхов. В одном из исследований in vitro (F. Buehling et al.) введение ацетилхолина в культуру клеток приводило к стимуляции миграции макрофагов, а добавление тиотропия бромидом (холинолитика длительного действия) способствовало ее снижению, что может свидетельствовать о противовоспалительном эффекте препарата (рис. 1).

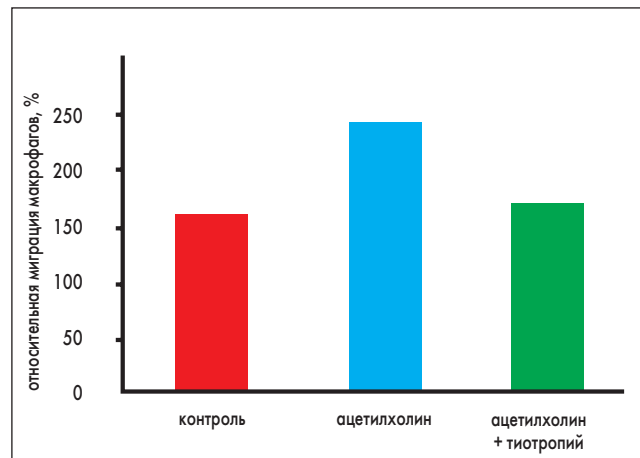


Рис. 1. Влияние тиотропия бромидом на миграцию макрофагов in vitro (F. Buehling et al., ERS 2004)

Достаточно хорошо изучены опосредованные противовоспалительные эффекты холинолитиков. Многочисленные исследования с применением только холинолитической терапии у больных с бронхообструктивными заболеваниями продемонстрировали:

- снижение частоты обострений и уменьшение выраженности воспаления в дыхательных путях;
- увеличение бронхиальной проходимости, что приводит к уменьшению колонизации дыхательных путей патогенными бактериями и уменьшению инфекционного воспаления;
- снижение секреции слизи бронхиальными железами и бокаловидными клетками, что уменьшает выраженность воспаления при условии сохранения мукоцилиарного клиренса.

Кроме того, одновременное назначение холинолитиков и антибиотиков при инфекционных обострениях ХОЗЛ повышает проникновение последних в стенку бронхов и способствует более быстрому разрешению обострения, благодаря чему оказывает опосредованный противовоспалительный эффект.

В экспериментальных работах изучено ингибирующее влияние тиотропия бромидом на аллергениндуцированное ремоделирование дыхательных путей, что имеет большое значение в случае ХОЗЛ и тяжелой БА.

! Было показано, что тиотропия бромид предотвращает утолщение гладкой мускулатуры дыхательных путей, повышение экспрессии контрактильных протеинов в легких, повышение сократимости гладкой мускулатуры бронхов, гипертрофию слизистых желез бронхов, экспрессию новых маркеров воспаления (MUC5AC) бокаловидными клетками, легочную эозинофилию.



Л.А. Яшина

В 2009 году были представлены данные метаанализа 32 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность холинолитиков короткого действия в лечении детей и взрослых с обострением БА. Было показано, что раннее применение ингаляционных холинолитиков вслед за β₂-агонистом короткого действия при обострениях БА позволяет более быстро купировать приступ одышки и снизить частоту госпитализаций у взрослых и детей на 30%. Особенно показано применение холинолитиков у пациентов с умеренной и тяжелой бронхообструкцией (ОФВ₁ <70% от должного), что позволяет уменьшить частоту госпитализаций на 30-45%. Отмечен дозозависимый эффект холинолитиков — наиболее существенный результат получен при применении трех и более доз холинолитика в сочетании с β₂-агонистом короткого действия. При такой терапевтической тактике отмечается клинически значимое повышение показателя ОФВ₁ и пиковой объемной скорости выдоха, а также быстрое снижение выраженности симптомов обострения (G. Rodrig et al., 2009).

! Применение тиотропия эффективно в комбинированной терапии больных с тяжелой БА.

В исследовании Ю.И. Фещенко и соавт. (2005) было показано, что применение тиотропиума (18 мкг/сут) в составе базисной комбинированной терапии тяжелой БА (в комбинации с флутиказоном/салметеролом 500/50) достоверно увеличивает емкость вдоха (наиболее простой маркер изменения физической выносливости и купирования одышки) по сравнению с терапией только флутиказоном/салметеролом в контрольной группе. Терапия тиотропия бромидом приводила также к увеличению силы дыхательной мускулатуры, что, по-видимому, обусловлено улучшенной аэродинамикой в дыхательных путях и противовоспалительным эффектом данного препарата. В результате у пациентов с тяжелой БА, получавших в составе комплексной базисной терапии тиотропия бромид, через 2 мес после начала исследования достоверно снизилась выраженность одышки по шкале Борга, уменьшилась необходимость в ингаляциях салбутамола, увеличилась толерантность к физической нагрузке по сравнению с пациентами контрольной группы.

! К настоящему времени показано, что тиотропия бромид может влиять на естественное течение ХОЗЛ, в том числе замедлять снижение ОФВ₁ в долгосрочной перспективе, увеличивать

показатель $ОФВ_1$ и емкость вдоха в покое и при нагрузке, уменьшать функциональную остаточную емкость легких и остаточный объем легких (показатели гиперинфляции легких).

Как известно, увеличение выраженности гиперинфляции приводит к растяжению альвеол, что стимулирует дополнительную выработку провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α . Применение тиотропия бромидом как в комплексной, так и в монотерапии ХОЗЛ позволяет стойко снижать гиперинфляцию, что способствует уменьшению выраженности воспаления в дыхательных путях. В последних работах показано, что гиперинфляция – это удел не только поздних стадий ХОЗЛ, она может возникать в период обострения уже на II и даже на I стадии заболевания. Это также свидетельствует в пользу максимально раннего начала лечения тиотропия бромидом при ХОЗЛ.

Терапия этим препаратом также приводит к уменьшению выраженности одышки, улучшению физической выносливости и повышению уровня активности, снижает частоту обострений и улучшает качество жизни пациентов. Это показано в многочисленных исследованиях, которые проводились с тиотропия бромидом.

В исследовании (D.Mahler et al., 2001) была проведена сравнительная оценка влияния тиотропия бромидом и салметерола на выраженность одышки с помощью определения среднего транзитного, или динамического, индекса одышки (Transition Dyspnoea Index, TDI) в соответствующих группах пациентов. Средний TDI был выше в группе тиотропия бромидом к 57-му дню терапии (выраженность одышки уменьшалась более значительно) и постепенно увеличивался на протяжении всего периода 6-месячного исследования. В группе салметерола средний TDI после некоторого увеличения в первые месяцы терапии снизился практически до уровня группы плацебо к концу периода наблюдения (рис. 2).

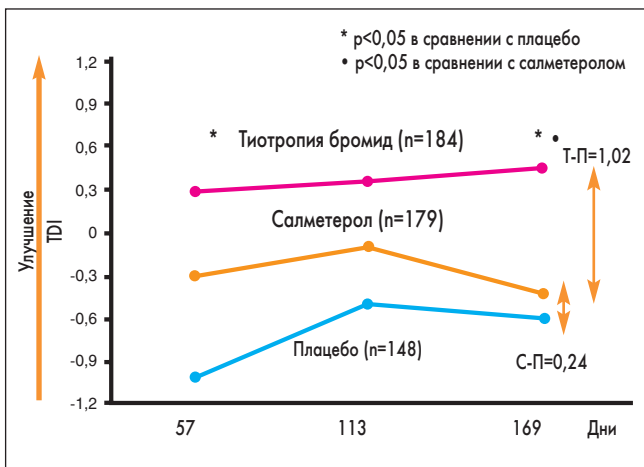


Рис. 2. Влияние тиотропия бромидом, салметерола и плацебо на TDI (D.Mahler et al., 2001)

В исследовании R.V. Hadder et al. (2006), в котором оценивали влияние комбинации ингаляционных кортикостероидов с тиотропия бромидом или салметеролом на качество жизни пациентов с ХОЗЛ. Только в группе комбинации ингаляционных кортикостероидов и тиотропия бромидом было отмечено клинически значимое (на 4 и более балла) изменение общей оценки качества жизни по шкале SGRQ (респираторный опросник госпиталя Св. Георгия), то есть более выраженное улучшение качества жизни (рис. 3).

Тиотропия бромидом играет важную роль в профилактике обострений ХОЗЛ.

Анализ недавних исследований (Casaburi et al., 2002; Brusasco et al., 2002; Dusser et al., 2004; Tonnel et al., 2005) продемонстрировал, что терапия тиотропия бромидом сокращает частоту обострений ХОЗЛ на 20-35% по сравнению с плацебо.

Метаанализ девяти многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований показал, что тиотропия бромидом в качестве терапии первой

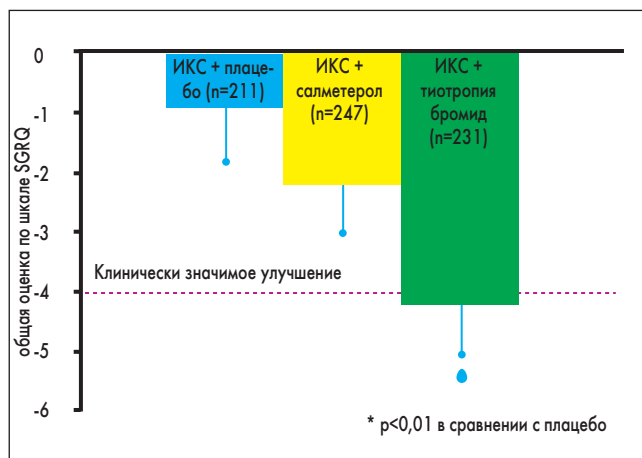


Рис. 3. Влияние тиотропия бромидом, салметерола и плацебо в комбинации с ингаляционными кортикостероидами на качество жизни (R.V. Hadder et al., 2006)

линии эффективен в снижении частоты обострений ХОЗЛ независимо от их характера и тяжести, тяжести самого ХОЗЛ, сопутствующего приема ингаляционных кортикостероидов, пола и возраста. В целом применение тиотропия бромидом обеспечивает снижение частоты обострений приблизительно на 20% по сравнению с плацебо (D. Halpin et al., 2009).

В исследовании INSPIRE (J.A. Wedzicha, P.M. Calverley, 2008) проводилось прямое сравнение эффективности флутиказона/салметерола и тиотропия бромидом в отношении снижения частоты обострений у больных ХОЗЛ. Достоверных различий между группами не установлено (1,28 и 1,32 обострений в год соответственно).

В самом масштабном на сегодняшний день из всех исследований, посвященных ХОЗЛ, 4-летнем многоцентровом клиническом испытании UPLIFT изучали возможность замедления снижения $ОФВ_1$ на фоне медикаментозной терапии. Наименьший темп снижения $ОФВ_1$ отмечен на фоне комбинированной терапии тиотропия бромидом, β_2 -агонистами длительного действия и ингаляционными кортикостероидами, назначенными по показаниям. Полученные в этом исследовании результаты нацеливают на более широкое внедрение комплексной терапии ХОЗЛ, показавшей более высокую эффективность.

В исследовании UPLIFT была применена агрессивная тактика использования бронходилатационных средств (сальбутамол, ипратропия бромид, тиотропия бромид) при проведении пробы с бронхолитиком с целью выявления фенотипа ХОЗЛ с обратимой бронхообструкцией. Оказалось, что у большой когорты пациентов с ХОЗЛ прирост $ОФВ_1$ в бронходилатационной пробе составил более 400 мл, что свидетельствует о возможности достижения выраженной обратимости бронхообструкции при этом заболевании в случае применения комплексной терапии.

В этом исследовании все пациенты контрольной группы получали современную бронхолитическую и противовоспалительную терапию (β_2 -агонисты длительного действия или их комбинация с ингаляционными кортикостероидами). Больные основной группы в дополнение к перечисленным препаратам получали тиотропия бромид. На протяжении всех четырех лет исследования показатели утреннего измерения $ОФВ_1$ (без применения бронхолитика) были выше у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля (на 87-103 мл). После приема бронходилататора различие в показателях $ОФВ_1$ несколько уменьшалось и составляло 47-65 мл.

Таким образом, комплексная базисная терапия ХОЗЛ, включающая тиотропия бромид, β_2 -агонисты длительного действия и ингаляционные кортикостероиды, обеспечивает более выраженный эффект (D.P. Tashkin, 2008).

В 3-летнем исследовании TORCH применение комбинации β_2 -агониста длительного действия и ингаляционного кортикостероида у пациентов с ХОЗЛ позволило снизить частоту обострений на 25%. Добавление тиотропия бромидом к данной схеме терапии согласно результатам исследования

UPLIFT позволяет снизить частоту обострений еще на 14% (рис. 4).

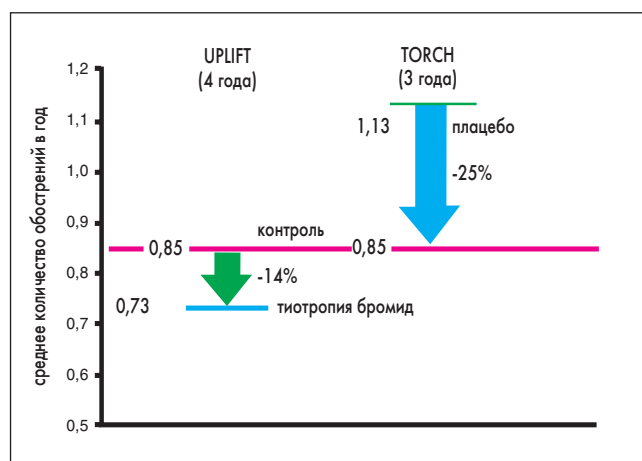


Рис. 4. Влияние базисной терапии ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия (исследование TORCH) и тиотропия бромидом (исследование UPLIFT) на частоту обострений (M. Miravittles, A. Anzueto, 2009)

Необходимо обратить внимание на то, что показатель $ОФВ_1$ наиболее быстро снижается не у пациентов с тяжелой ХОЗЛ, а на ранних стадиях заболевания. Так, у больных ХОЗЛ с $ОФВ_1 > 50\%$ от должного скорость падения этого показателя превышает 100 мл/год, при $ОФВ_1 30-49\%$ от должного – составляет около 40 мл/год, при $ОФВ_1$ менее 30% от должного – практически не изменяется.

Из этого следует, что терапия наиболее эффективна на ранних стадиях ХОЗЛ.

Даже при I стадии ХОЗЛ в период обострения или при физических нагрузках $ОФВ_1$ и емкость вдоха значительно снижаются вследствие развития гиперинфляции легких. Отсутствие раннего адекватного лечения ХОЗЛ способствует нарушению аэродинамики дыхательных путей и индукции воспалительного процесса.

В работе Casanova et al. (2005) было показано, что выживаемость больных ХОЗЛ зависит от отношения емкости вдоха к общей емкости легких (ЕВ/ОЕЛ). Выживаемость пациентов гораздо выше в том случае, если ЕВ/ОЕЛ составляет более 25%. При ЕВ/ОЕЛ менее 25% (гиперинфляция легких) выживаемость пациентов снижается практически вдвое. Хочу еще раз напомнить, что гиперинфляция легких имеет место уже на ранних стадиях заболевания, что подчеркивает необходимость раннего начала лечения ХОЗЛ.

Очень важным аспектом в ведении больных ХОЗЛ является их реабилитация с использованием дыхательных техник и нормированных физических нагрузок. Врач должен помнить, что отсутствие физических нагрузок у таких пациентов приводит к быстрому развитию системных эффектов заболевания, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы. Применение препарата Спирива в комплексной реабилитации пациентов с ХОЗЛ значительно улучшает структуру ОЕЛ и повышает толерантность к физическим нагрузкам.

Результаты 4-летнего исследования UPLIFT позволяют сделать следующие выводы о долгосрочных эффектах тиотропия бромидом:

- не отмечено достоверной разницы в темпе долгосрочного снижения $ОФВ_1$ между группой с применением тиотропия и контрольной группой;
- применение этого препарата по сравнению с плацебо достоверно снижает частоту обострений, госпитализаций и риск развития дыхательной недостаточности;
- достоверно повышает качество жизни пациентов;
- снижает риск неблагоприятных кардиальных событий (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность);
- снижает кардиальную смертность (P.P. Tashkin et al., 2008).