

# Особенные характеристики бронхиальной астмы, при которых доказана эффективность назначения тиотропия

**Л. А. Яшина, К. В. Назаренко**

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев  
ул. Н. Амосова, 10, Киев, 03680, тел.: +38 (044) 275-05-68, e-mail: [diagnost@ifp.kiev.ua](mailto:diagnost@ifp.kiev.ua)

В многочисленных исследованиях доказана эффективность тиотропия в дополнение к проводимой базисной терапии (ингаляционные кортикостероиды (ИКС), комбинация ИКС и длительного действия  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) и др.) у пациентов с неадекватно контролируемой бронхиальной астмой (БА).

В руководстве GINA 2015 тиотропий (Респимат) рекомендуется к применению при тяжелой БА. Вместе с тем, накопленные данные экспериментальных, патофизиологических, клинических исследований позволяют обосновать возможности его эффективного применения на основе персонализированного подхода к ведению такого гетерогенного заболевания, как БА. Предикторы ответа на тиотропий (высокий холинэргический тонус, прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) на сальбутамол, бронхообструкция) могут помочь в отборе пациентов для терапии.

С учетом механизма действия и имеющейся доказательной базы наиболее значимого эффекта тиотропия можно ожидать при таких вариантах БА:

- незозинофильная БА (нейтрофильная);
- со снижением чувствительности к КС;
- со снижением чувствительности к  $\beta_2$ -агонистам;
- с фиксированной бронхообструкцией;
- с поражением периферических (мелких) дыхательных путей;
  - у пациентов, которые курят;
  - с преимущественно ночными симптомами;
  - при сочетании с ожирением;
  - при сочетании с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ);
  - при сочетании с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС);
  - при сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) – так называемом перекрестном синдроме астмы и ХОЗЛ (АХПС).

Тиотропий является холинолитиком длительного действия, то есть его клинические эффекты опосредованы блокированием эффектов ацетилхолина. Высокая клиническая эффективность и безопасность тиотропия при БА может быть обусловлена его комплексной фармакодинамикой и благоприятной

фармакинетикой. Добавление тиотропия к базисной (поддерживающей) терапии БА приводит к клинически значимому уменьшению бронхообструкции, гиперинфляции дыхательных путей, гиперреактивности бронхов.

Противовоспалительный эффект препарата связан с ингибированием провоспалительных эффектов ацетилхолина, воздействием на рецепторы в тучных клетках, макрофагах, нейтрофилах, эозинофилах с последующим снижением выделения медиаторов воспаления, снижением миграции нейтрофилов, с улучшением мукоцилиарного клиренса. В связи с этим применение тиотропия позволяет влиять не только на спазм бронхов, но и другие механизмы патогенеза БА, в том числе на воспаление и ремоделирование бронхиального дерева.

Оптимизация клинического течения заболевания проявляется в достоверном уменьшении ночных и дневных симптомов, использования скоропомощных бронхолитиков, количества и тяжести обострений и улучшении качества жизни пациентов преимущественно в домене активности. Безопасность тиотропия при БА обусловлена высокой аффинностью к мускариновым рецепторам, селективной активностью к М3-холинорецепторам, низкой оральной биодоступностью и повышенным почечным клиренсом. Так, в исследовании Imamoto et al. (2008) было показано, что эффективность тиотропия в отношении улучшения показателя  $ОФВ_1$  повышалась при увеличении количества нейтрофилов в индуцированной мокроте.

Следует отметить, что эффективность тиотропия при БА изучалась не только в международных исследованиях, но и в нашей стране. Такое исследование было проведено на базе ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины» под руководством академика Ю. И. Фещенко. В него включили пациентов с БА, не контролируемой на средних дозах ИКС/ДДБА. У данной категории больных были получены хорошие результаты при назначении тиотропия, причем не только по влиянию на функцию внешнего дыхания, но и на выраженность нейтрофильного воспаления.

Что касается курения, то на сегодняшний день доказана его роль в снижении чувствительности к КС у пациентов с БА. Этот эффект опосредован оксидантным стрессом и снижением не только чувствительности КС-рецепторов, но и их плотностью. Также у курящих пациентов чаще преобладает нейтрофильный воспалительный фенотип. Назначение тиотропия в случаях снижения чувствительности к КС, в том числе у курильщиков, может быть альтернативой повышению дозы ИКС. Например, в исследовании Peters et al. (2010) была показана значительно большая эффективность включения в схему тиотропия по сравнению с удвоением дозы ИКС.

Тиотропий может быть альтернативой ДДБА у пациентов с полиморфизмом 16-Arg/Arg, ADRB2-рецепторов при необходимости добавления бронхолитиков длительного действия, когда симптомы БА не контролируются при монотерапии ИКС. Имеются данные о сравнимой эффективности бронхолитической терапии тиотропием и салметеролом. Высокая эффективность тиотропия при БА с преимущественно ночными симптомами обусловлена повышенной холинергической активностью в это время суток. Это касается и сочетания БА с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), при котором симптомы часто провоцируются рефлюксом именно в ночное время. Заброс содержимого желудка в дыхательные пути еще больше повышает холинергическую активность.

При ожирении наличие нейтрофильного воспаления и выраженные нарушения функции внешнего дыхания (вследствие не только самой БА, но и значительного избытка массы тела) делают целесообразным включение в схему терапии тиотропия. Применение этого холинолитика у тучных пациентов способствует значительному улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению одышки, что позволяет больному постепенно повышать физическую активность и снижать массу тела, что оптимизирует клинический эффект терапии.

Значительное количество случаев тяжелой БА сочетается с СОАГС. Эпизоды апноэ или гипопноэ активируют холинергическую систему, что объясняет эффективность тиотропия у таких пациентов. Часто СОАГС сопутствуют ожирение и ГЭРБ, что еще больше усугубляет ситуацию и добавляют аргументы в пользу применения тиотропия.

Применение тиотропия в новом доставочном устройстве Респимат, которое генерирует частицы аэрозоля оптимального размера (1–5 мкм), значительно повышает эффективность контроля тяжелой БА при поражении периферических дыхательных путей. В исследовании Nojo et al. (2014) тиотропий (Респимат) дополнительно назначали пациентам с очень тяжелой БА, у которых заболевание не удавалось контролировать с помощью комбинации ИКС/ДДБА и омализумаба или системных КС. Через 6 мес лечения отмечено значительное уменьшение выраженности одышки и улучшение проходимости дыхательных путей, в том числе мелких. Бронхолитическая эффективность тиотропия по данным импульсной осциллометрии более чем в 2 раза превосходила таковую салбутамола у включенных в исследование пациентов.

Очень актуальной проблемой является сочетание БА и ХОЗЛ, которое характеризуется наличием двух видов воспаления (эозинофильного и нейтрофильного) и сочетанием разных механизмов обструкции. Эффективность тиотропия при БА/ХОЗЛ перекрестном синдроме (АХПС) была изучена в 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании Magnussen et al. (2008). Было показано значительное улучшение показателей функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>, функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и достоверное сокращение потребности в салбутамоле как препарате неотложной помощи.

Нами изучается эффективность тиотропия у пациентов с АХПС и на базе Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского. Так в исследовании приняли участие 11 пациентов с АХПС. После 2-недельного скринингового периода в дополнение к ИКС или комбинации ИКС/ДДБА был назначен тиотропий 18 мкг (в доставочном устройстве ХендиХейлер). Такое лечение пациенты получали в течение 2 мес. Проанализировав полученные результаты, мы отметили, что добавление тиотропия обеспечило существенное улучшение показателей бронхиальной проходимости, уменьшение сопротивления бронхов, легочной гиперинфляции и объема мертвого пространства через 3 ч, сутки и 2 мес терапии. Улучшение показателей функции легких коррелировало с повышением качества жизни. Есть основания предполагать, что при применении тиотропия в доставочном устройстве Респимат будут получены еще более выраженные результаты, особенно в отношении проходимости мелких бронхов.