

A. Alvarado-Gonzalez¹, I. Arce²

¹ Internal Medicine and Neumology, Clinica de Diagnostico Medico, San Jose, Costa Rica

² Medicine and General Surgery, Clinica de Diagnostico Medico, San Jose, Costa Rica

Тиотропия бромид в лечении хронического обструктивного заболевания легких и бронхиальной астмы

Ингаляционные бронхолитики являются основной фармакологической лечебной стратегией 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 пациентов с ХОЗЛ средней и тяжелой степени. Эффективность и безопасность тиотропия при данной патологии продемонстрированы в современных клинических исследованиях.

Результаты ряда исследований указывают на эффективность тиотропия при трудно контролируемой бронхиальной астме (БА), а также на потенциал препарата в лечении астма – ХОЗЛ перекрестного синдрома (АХПС). Сочетание различных молекул бронхолитиков и добавление ингаляционных кортикостероидов (ИКС) являются адекватными терапевтическими альтернативами. В данной статье представлены результаты последних клинических исследований и теоретическое обоснование эффективности тиотропия в лечении хронических бронхообструктивных заболеваний.

В начале XIX в. 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 (ДП). При их использовании в высоких дозах в качестве бронхолитиков

развиваются такие побочные эффекты, как снижение слюноотделения, сухость во рту, миоз, 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 БА, необходимость альтернативы β_2 -агонистам, более глубокое понимание холинергических механизмов, контролирующих диаметр ДП в здоровом состоянии и во время болезни, и создание синтетических аналогов атропина [4].

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

Во всем мире БА и ХОЗЛ снижают качество жизни примерно 300 и 200 млн человек соответственно [6]. Кроме того, данные заболевания являются серьезным финансовым бременем, например, только в США расходы, связанные с ХОЗЛ, в 2010 г. достигли 36 млрд долларов [7].

Несмотря на существующие в настоящее время научно обоснованные принципы терапии, есть необходимость в продолжении поиска новых и инновационных подходов, которые позволили бы обеспечить

Беродуал®
Фенотерол + Іпратропій
Комбінований бронхолітик*



BER-20160307



АКТИВНИХ КОМПОНЕНТИ

β₂-агоніст + М-холіноблокатор

РІВНІ ПОЛЕГШЕННЯ

дрібні і великі бронхи



Коротка інструкція для медичного застосування препарату БЕРОДУАЛ® Н

СКЛАД: діючі речовини: іпратропій бромід, фенотеролу гідробромід, 1 доза містить іпратропій бромід 21 мкг, що еквівалентно іпратропій бромід безводного 20 мкг; фенотеролу гідробромід 50 мкг.

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Аерозоль дозований.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні засоби у комбінації з антихолінергічними засобами. Фенотерол та іпратропій бромід. Код АТХ R03A L01.

ПОКАЗАННЯ. Профілактика та симптоматичне лікування хронічних обструктивних порушень прохідності дихальних шляхів: алергічна і неалергічна (ендогенна) бронхіальна астма, астма, викликана фізичним навантаженням та хронічний обструктивний бронхіт з емфіземою чи без емфіземи; підготовка до «відкриття легень» та підтримка аерозольної терапії кортикостероїдами, муколітиками, сольовим розчином, кромогліцистою кислотою та антибіотиками. При довготривалій терапії необхідно призначати супутню протизапальну терапію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до фенотеролу гідроброміду або до атропіноподібних речовин чи будь-яких допоміжних речовин цього препарату. Гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та тахіаритмія.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Дозу слід підбирати залежно від природи і тяжкості захворювання.**

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Як і всі лікарські засоби, БЕРОДУАЛ® Н може мати побічні реакції. Як і при іншій інгаляційній терапії, БЕРОДУАЛ® Н може спричинити симптоми місцевого подразнення. Найпоширенішими побічними ефектами, виявленими під час клінічних досліджень, були кашель, відчуття сухості у роті, головний біль, тремор, фарингіт, нудота, запаморочення, дисфонія, тахікардія, прискорене серцебиття, блівання,

підвищення систолічного артеріального тиску та нервозність.**

ДІТТИ. Застосовують дітям віком від 6 років за призначенням лікаря та під наглядом дорослих.

ФАРМАКОДИНАМІКА. При одночасному застосуванні двох активних бронходилататорів розширення бронхів відбувається шляхом реалізації двох різних фармакологічних механізмів. Таким чином, дві активні речовини чинять комбіновану спазмолітичну дію на бронхіальні м'язи, що дає змогу широко застосовувати їх при захворюваннях бронхолегеневого апарату, пов'язаних з порушенням прохідності дихальних шляхів. Для ефективної комбінованої дії потрібна дуже невелика кількість бета-міметиків, яка має забезпечити можливість індивідуального підбору дози та зменшення кількості побічних ефектів.**

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом.

ВИРОБНИК. Boehringer Ingelheim Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Р.П. в Україні: UA/5322/01/01.

*Комбінований лікарський засіб у різних лікарських формах та дозуваннях.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

**Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування препарату БЕРОДУАЛ® Н.

ПРЕДСТАВНИЦТВО «Берінгер Інґельхайм РЛВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 01032, м. Київ, вул. Лева Толстого, 57, 17 поверс; тел.: (044) 494-12-75.

Питання стосовно Медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.XBP@boehringer-ingelheim.com

Коротка інструкція для медичного застосування препарату БЕРОДУАЛ®

СКЛАД: діючі речовини: іпратропій бромід, фенотеролу гідробромід, 1 мл (20 крапель) розчину для інгаляції містить іпратропій бромід 261 мкг, що еквівалентно 250 мкг іпратропій бромід безводного; фенотеролу гідробромід 500 мкг.

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Розчин для інгаляцій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні засоби в комбінації з антихолінергічними засобами. Код АТХ R03A L01.

ПОКАЗАННЯ. Профілактика та симптоматичне лікування хронічних обструктивних порушень прохідності дихальних шляхів: алергічна і неалергічна (ендогенна) бронхіальна астма, спричинена фізичним навантаженням, та хронічний обструктивний бронхіт з емфіземою та без емфіземи. При довготривалій терапії необхідно призначати супутню протизапальну терапію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до фенотеролу гідроброміду, атропіноподібних речовин або до інших компонентів препарату; гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, тахіаритмія.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Тільки для інгаляції за допомогою небулайзера.

Лікування слід розпочинати і проводити під наглядом лікаря, наприклад в умовах стаціонару. Дозу слід підбирати індивідуально залежно від тяжкості гострого епізоду.**

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Як і інші інгаляційні терапії лікарські засоби, БЕРОДУАЛ може викликати симптоми місцевого подразнення. Найпоширенішими

побічними ефектами, виявленими під час клінічних досліджень, були кашель, відчуття сухості у роті, головний біль, тремор, фарингіт, нудота, запаморочення, дисфонія, тахікардія, прискорене серцебиття, блівання, підвищення систолічного артеріального тиску та нервозність.**

ДІТТИ. БЕРОДУАЛ застосовують у педіатричній практиці. Дітям віком до 6 років препарат призначають тільки за умови медичного нагляду за станом пацієнта.

ФАРМАКОДИНАМІКА. При одночасному застосуванні двох активних бронходилататорів розширення бронхів відбувається шляхом реалізації двох різних фармакологічних механізмів. Таким чином, дві активні речовини чинять комбіновану спазмолітичну дію на бронхіальні м'язи, що дає змогу широко застосовувати їх при захворюваннях бронхолегеневого апарату, пов'язаних з порушенням прохідності дихальних шляхів. Для ефективної комбінованої дії потрібна дуже невелика кількість бета-міметиків, яка має забезпечити можливість індивідуального підбору дози та зменшення кількості побічних ефектів.**

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом.

ВИРОБНИК. Істітутто де Анжелі С.р.л., Італія. Р.П. в Україні: UA/1075/01/01.

**Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування препарату БЕРОДУАЛ®.



Boehringer
Ingelheim

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 ДП человека [3]. M_1 -рецепторы локализируются в стенках альвеол и парасимпатических ганглиях ДП, 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 ДП, 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 ДП 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 данной патологией и преждевременно умирают 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 средней степени тяжести до очень тяжелого течения получали тиотропия бромид 18 мкг (средством 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 тиотропий ассоциировался со снижением частоты осложнений как со стороны респираторной системы (одышка, дыхательная недостаточность), так и сердечно-сосудистой (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда). Кроме того, в данном исследовании тиотропий 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 средств 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].

TIOSPIR является рандомизированным двойным слепым исследованием с участием 17 135 пациентов с ХОЗЛ. В ходе исследования сравнивали группы больных, получавших тиотропий с помощью доставочных устройств Респимат® (в суточных дозах 2,5 и 5 мкг) и ХендиХейлер® (18 мкг в сутки). Исследование TIOSPIR примечательно тем, что в него было включено значительное количество пациентов с сердечно-сосудистой патологией (1 825 больных с аритмией и 3 152 — с ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью). Было показано, что даже у такой категории пациентов тиотропий, который применяли при помощи доставочного устройства Респимат®, не повышает риск смерти или неблагоприятных событий. В свою очередь, тиотропий, применяемый посредством доставочного устройства ХендиХейлер®, по данным других исследований, ассоциировался со снижением смертности даже у пациентов с заболеваниями сердца [14, 19].

Таким образом, результаты исследования TIOSPIR 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

В основе ХОЗЛ лежит воспалительный процесс, а при обострении заболевания наблюдается еще большее усиление воспалительного ответа. Тиотропий 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].

Тиотропий 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 B₄ (LTB₄) и простагландин E₂.

Это высвобождение опосредовано мускариновыми рецепторами и может ингибироваться тиотропием [28]. Существуют также доказательства того, что тиотропий может уменьшать сократимость и пролиферацию гладкомышечных клеток ДП и пролиферацию фибробластов. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что холинергическая система играет важную роль в профибротических процессах ремоделирования ДП. Перибронхиолярный фиброз может быть ключевым фактором в прогрессирующем снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 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 на сегодня клинические данные указывают на то, что М-холинолитики обладают противовоспалительным эффектом и/или влияют на ремоделирование ДП 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 ДП 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 является причиной примерно 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, страдающими ХОЗЛ [66]. Shavelle и соавт. обнаружили сокращение продолжительности жизни у никогда не куривших пациентов с ХОЗЛ по сравнению с курящими [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 антихолинергических препаратов у этой категории 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 для терапии таких пациентов рекомендуется комбинировать препараты первой линии с другими лекарственными средствами [72].

Ненейрональная холинергическая система широко экспрессируется в эпителиальных клетках, эозинофилах, подслизистых железистых клетках, гладкомышечных и различных иммунных клетках, в том числе лимфоцитах, макрофагах и тучных клетках ДП. Это говорит о том, что ненейрональные холинергические механизмы могут играть важную роль в патофизиологии БА [73]. Таким образом, использование антихолинергических 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 умеренной — 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 проблемы терапии у таких больных, не влияя на профиль безопасности [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 БА [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].

Тиотропий при АХПС

Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что у значительного количества пациентов старше 50 лет с обструктивным заболеванием ДП имеются признаки и БА, 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 БА 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 ДП 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 пациента 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 применения сальбутамола в группе тиотропия. Таким образом, тиотропий может быть эффективным бронхолитиком у пациентов с АХПС при добавлении к ИКС с β_2 -агонистами длительного действия или без таковых 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 и у курящих, хотя это требует подтверждения. Кроме того, тиотропий имеет расширяющийся спектр показаний при БА и АХПС.

*Список литературы находится в редакции.
Реферативный обзор статьи «Tiotropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchial Asthma»
А. Alvarado-Gonzalez, I. Arce
подготовила Наталья Мищенко.
J Clin Med Res. 2015 Nov; 7 (11): 831–839.
Впервые реферативный обзор опубликован
в газете «Здоровье Украины»,
тематический номер, февраль 2016 г.*

Ⓢ