



# Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромида

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 144403@gmail.com

*Значимость холинергических сигналов в патофизиологии бронхиальной астмы (БА) хорошо известна, однако роль антихолинергических препаратов в лечении данного заболевания до последнего времени ограничивалась совместным применением с коротко действующими бета-2-агонистами для купирования острых приступов и обострений БА. В настоящее время ситуация изменилась: длительно действующий антихолинергический препарат тиотропия бромид одобрен для лечения БА, в том числе в нашей стране. В статье рассмотрены фармакологические свойства тиотропия бромид, механизм его действия, эффективность и безопасность при БА.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, тиотропия бромид

## Введение

Бронхиальная астма (БА) – хроническое респираторное заболевание, характеризующееся обструкцией бронхов, развивающейся в результате аллергического воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей и спазма гладких мышц. Именно поэтому основу терапии БА составляют противовоспалительные и бронхолитические препараты. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются самы-

ми эффективными средствами базисной терапии персистирующей БА, а комбинация ИГКС с бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА) стала стандартным выбором в отсутствие контроля астмы при монотерапии ИГКС. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что данная терапия эффективна у большинства больных БА [1], однако многие пациенты не достигают контроля заболевания даже в условиях клинических

исследований [2]. Для таких пациентов предусмотрено несколько вариантов оптимизации терапии при условии, что других причин недостижения контроля астмы (низкой приверженности терапии, сопутствующих заболеваний, неправильной техники ингаляции) нет. Речь идет об антагонистах лейкотриеновых рецепторов, моноклональных антителах к иммуноглобулину (Ig) класса E (омализумаб), системных глюкокортикостероидах (ГКС), сопряженных с развитием нежелательных побочных эффектов, и, наконец, длительно действующих антихолинергических препаратах (ДДАХП), в частности препарате тиотропия бромид (Спирива® Респимат®).

Антихолинергические препараты на протяжении многих десятилетий применяются для лечения обструктивных заболеваний легких и для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) считаются препаратами выбора. При БА они менее популярны вследствие более медленного развития бронходилатационного эффекта по сравнению



с бета-2-агонистами короткого действия (КДБА), хотя комбинированный препарат ипратропия бромид и фенотерола Беродуал® очень популярен среди врачей и больных БА и успешно применяется для купирования астматических симптомов и обострения БА у детей и взрослых. Тиотропия бромид – антихолинэргический препарат длительного (24 часа) действия и один из основных бронхолитических препаратов в терапии ХОБЛ. В настоящее время тиотропия бромид (Спирива® Респимаг®) одобрен для лечения БА. Новое показание зарегистрировано в России в феврале 2014 г. [3].

### Функция и дисфункция холинергической нервной системы при бронхиальной астме

Парасимпатическая нервная система составляет важную часть нейрогенного механизма, контролирующего тонус гладких мышц. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, бронхиальной вазодилатации и гиперсекреции слизистых желез. Все эти эффекты осуществляются через мускариновые рецепторы [4]. В настоящее время известно пять типов мускариновых рецепторов ( $M_1$ – $M_5$ ), однако только  $M_1$ -,  $M_2$ - и  $M_3$ -рецепторы существуют в дыхательных путях человека.  $M_3$ -рецептор бронхиальных гладкомышечных клеток играет особую роль в патофизиологии БА – индуцирует бронхоконстрикцию и секрецию слизи [5, 6]. Пресинаптический  $M_2$ -рецептор обеспечивает отрицательную обратную связь, уменьшая дальнейшее высвобождение ацетилхолина [7]. Повышенным высвобождением ацетилхолина из холинергических нервных окончаний и нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов (повышенной экспрессией  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторов или снижением экспрессии  $M_2$ ) можно объяснить чрезмерный бронхоспазм у больных БА [8]. На рисунке 1 представлены возможные причины снижения экспрессии

$M_2$ -рецепторов у больных БА [9]. Как видим, контакт с аллергенами, поллютантами и респираторными вирусами приводит к снижению экспрессии  $M_2$ -рецепторов, а значит, к повышенному высвобождению ацетилхолина.

Раздражение афферентных нервных окончаний в дыхательных путях в результате нарушения целостности эпителия под воздействием медиаторов эозинофилов (например, главного основного протеина) является важным механизмом развития гиперреактивности дыхательных путей, обусловленной блуждающим нервом, у больных БА [10]. Избыточная продукция слизи подслизистыми железами бронхов – один из патологических симптомов при БА, участвующий в формировании бронхиальной обструкции. Эти железы иннервируются парасимпатической нервной системой и экспрессируют  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторы.  $M_3$ -рецепторы рассматриваются как основные рецепторы, регулирующие секрецию слизи [11]. Кроме того, активация мускариновых рецепторов приводит к активации рецептора эпидермального фактора роста, регулирующего гиперплазию бокаловидных клеток [12]. В исследованиях у животных установлено, что повторное назначение холинергических агонистов усиливает гиперплазию бокаловидных клеток и гипертрофию подслизистых желез бронхов [10]. В течение последних 10–15 лет показано наличие функционально активных мускариновых рецепторов на большинстве провоспалительных клеток, включая Т- и В-лимфоциты [13, 14], тучные клетки [13, 15] и эозинофилы [16, 17], что предполагает участие холинергических сигналов в модуляции воспалительных процессов с помощью паракринных и аутокринных механизмов [14, 18]. Эндогенный ацетилхолин, по-видимому, усиливает ремоделирование бронхиальной стенки, вызванное воздействием аллергена [19]. Таким образом, повышение парасимпатического тонуса при БА обусловлено несколькими меха-

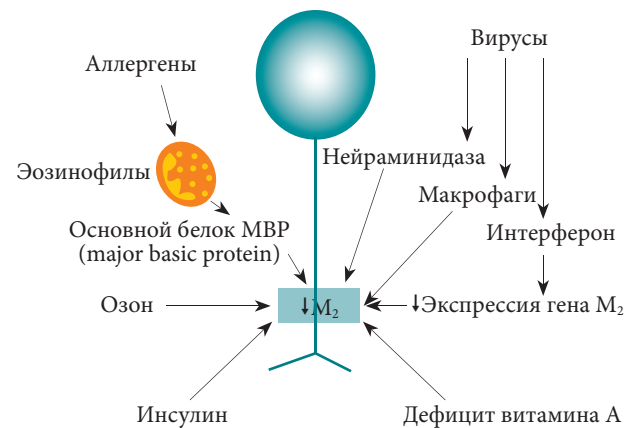


Рис. 1. Дисфункция (снижение экспрессии)  $M_2$ -рецепторов при бронхиальной астме [9]

низмами: избыточной афферентной стимуляцией в результате воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей, нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов, увеличенным высвобождением ацетилхолина из парасимпатических нервных окончаний и снижением уровня нейромодуляторов, уменьшающих парасимпатический тонус. Дисфункция холинергической нервной системы, проявляющаяся в избыточных холинергических стимулах, вносит свою лепту в формирование патофизиологии БА. Поэтому можно ожидать положительные эффекты от антихолинергических препаратов для лечения БА.

### Фармакологические свойства тиотропия бромида

Тиотропия бромид относится ко второму поколению антихолинергических препаратов. По сравнению с другими антихолинергическими средствами тиотропия бромид проявляет высокую специфическую селективность и сродство с мускариновыми рецепторами. Его сродство с  $M_2$ -рецепторами в 6–20 раз выше, чем сродство ипратропия бромида [20]. Связываясь со всеми тремя типами  $M$ -рецепторов, тиотропия бромид быстро высвобождается из связи с  $M_2$ , что позволяет говорить о его селективности по отношению к  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторам,



диссоциация связи с которыми медленная, что в свою очередь обуславливает длительность его фармакологического действия [21]. Период полувыведения комплекса «тиотропий – M<sub>3</sub>-рецептор» составляет 35 часов (для сравнения: у ипратропия – 0,3 часа) [21]. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протективный эффект против холинергических стимулов, вызывающих бронхоспазм, на протяжении 24 часов, что делает возможным его применение один раз в сутки [22]. После ингаляции около 20% дозы препарата достигает легких [23]. Затем он быстро всасывается в системный кровоток, достигая пика плазменной концентрации в течение пяти минут. Однако бронходилатация, развивающаяся после ингаляции тиотропия бромида, обусловлена прежде всего местным (на дыхательные пути), а не системным действием [24]. После ингаляции однократной дозы среднее время наступления бронхолитического эффекта составляет 30 минут, среднее время

достижения максимального эффекта – три часа и пик терапевтической эффективности достигается через одну неделю терапии [20–22, 25]. Подсчитано, что тиотропия бромид в стабильной концентрации будет занимать менее 5% мускариновых рецепторов. Этим можно объяснить относительно низкую частоту системных побочных реакций [21]. При этом нет свидетельств аккумуляции препарата при повторных назначениях.

### Механизм действия тиотропия бромида при бронхиальной астме

Исследования *in vitro* и исследования у животных стали основанием для проведения клинических исследований эффективности тиотропия бромида у больных БА. Результаты исследований продемонстрировали бронхолитический и противовоспалительный эффекты препарата, причем противовоспалительный эффект в отношении как эозинофильного, так и нейтрофильного воспаления. В модели острой и хроничес-

кой бронхиальной астмы у мышей тиотропия бромид значительно уменьшал воспаление в дыхательных путях и продукцию цитокинов Th<sub>2</sub>-профиля в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [26]. В этом же исследовании авторы отметили распространенную экспрессию M<sub>3</sub>-рецепторов на гладкомышечных и эпителиальных клетках дыхательных путей, бокаловидных клетках, лимфоцитах. В другом исследовании изучали влияние тиотропия бромида на воспаление и ремоделирование бронхов морских свинок, индуцированные провокацией аллергена [27]. Показано, что селективная блокада мускариновых M<sub>3</sub>-рецепторов тиотропия бромидом во время провокации аллергеном предотвращает последующую гиперреактивность дыхательных путей, опосредованную блуждающим нервом. Тиотропия бромид уменьшал ремоделирование бронхиальной стенки, включая ее утолщение, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц. Он также редуцировал уровень Th<sub>2</sub>-цитокинов

Таблица. Исследования эффективности тиотропия бромида при бронхиальной астме

Исследование	Характеристика пациентов	Основные результаты
Park H.W., Yang M.S., Park C.S. et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response [30]	138 больных тяжелой БА со сниженной функцией легких на традиционной терапии	1. 30% больных ответили на терапию тиотропия бромидом 2. Arg16Gly в ADRB2 может быть предиктором ответа на терапию тиотропия бромидом
Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma [31]	210 больных БА, у которых симптомы не контролировались низкими дозами ИГКС	1. Тиотропия бромид улучшал симптомы и легочную функцию у пациентов с неадекватным контролем БА 2. Эффективность тиотропия бромида была эквивалентна эффективности салметерола
Kerstjens H.A., Disse B., Schröder-Babo W. et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial [32]	107 больных с тяжелой персистирующей БА	Добавление тиотропия бромида один раз в день к терапии высокими дозами ИГКС + ДДБА значительно улучшало легочную функцию на протяжении 24 часов
Bateman E.D., Kornmann O., Schmidt P. et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma [33]	388 больных со среднетяжелой БА с B16-Arg/Arg, у которых симптомы не контролировались монотерапией ИГКС	1. Тиотропия бромид был эффективнее, чем плацебо, и так же эффективен, как салметерол, в поддержании улучшения легочной функции 2. Профиль безопасности был одинаков для тиотропия бромида и салметерола
Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy [34]	912 пациентов с персистирующими симптомами БА, получавшие терапию ИГКС и ДДБА	1. Добавление тиотропия бромида привело к улучшению функции легких и снижению риска обострений или утяжеления БА 2. Профиль безопасности существенно не отличался от плацебо



и легочную эозинофилию, вызванные провокацией аллергеном. Свойство тиотропия бромида влиять на воспаление, вероятно, не ограничивается только эозинофильным и индуцированным аллергеном. В исследовании у мышей препарат продемонстрировал уменьшение цитокиновой продукции и аккумуляции нейтрофилов, провоцируемых контактом с табачным дымом [28].

В другом исследовании на модели астмы, обусловленной сенсибилизацией к овальбумину у морских свинок, показаны одинаковые эффекты тиотропия бромида и будесонида в отношении предотвращения ремоделирования дыхательных путей [29].

Таким образом, механизм действия тиотропия бромида при БА заключается не только в ингибировании  $M_3$ -рецепторов в дыхательных путях, расслаблении гладкой мускулатуры и снижении бронхиальной гиперреактивности, но и в вероятном противовоспалительном влиянии и уменьшении ремоделирования бронхов.

### Эффективность и безопасность тиотропия бромида при бронхиальной астме: результаты клинических исследований

За последние несколько лет было проведено много рандомизированных клинических исследований, в которых убедительно показана эффективность тиотропия бромида при БА. В таблице перечислены основные исследования [30–34] у взрослых больных астмой.

Первые исследования эффективности тиотропия бромида у больных БА продемонстрировали, что он обладает быстро развивающимся и длительным бронхолитическим действием и уменьшает бронхиальную гиперреактивность [35, 36]. В исследовании S.P. Peters и соавт. [31] показано, что тиотропия бромид может стать альтернативой повышению (удвоению) дозы ИГКС у больных БА, неадекватно контролируемой низкими дозами ИГКС. В этом

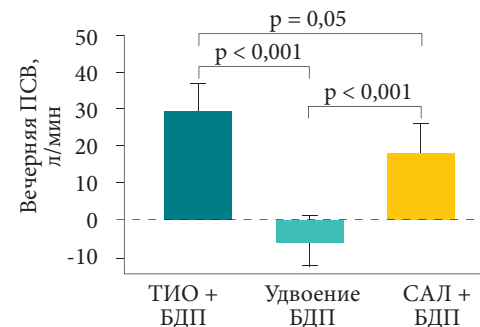
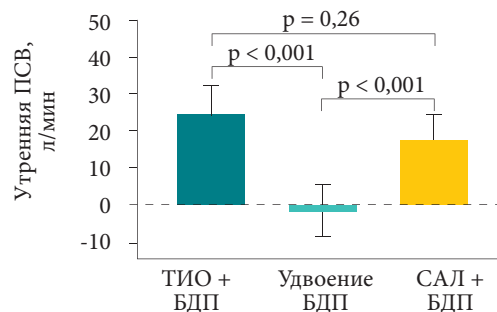


Рис. 2. Изменение утренней и вечерней ПСВ у больных БА, не контролируемой монотерапией БДП, в результате добавления к терапии тиотропия бромида (ТИО), салметерола (САЛ) или удвоения дозы БДП [31]

слепом исследовании, включавшем 210 взрослых больных БА, не контролируемой монотерапией 160 мкг беклометазона дипропионата (БДП), эффективность добавления к БДП (160 мкг/сут) тиотропия бромида (18 мкг/сут) сравнивали с удвоением дозы БДП (320 мкг/сут) и с добавлением к БДП (160 мкг/сут) салметерола (100 мкг/сут). Первичной оценкой эффективности была утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ). Как видно из рис. 2, тиотропия бромид, добавленный к ИГКС, значительно улучшал утреннюю и вечернюю ПСВ по сравнению с удвоением дозы ИГКС. Аналогичный эффект был достигнут и в результате добавления салметерола. Тиотропия бромид и салметерол значимо повлияли и на увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ), уменьшили симптомы БА и улучшили качество жизни больных по сравнению с удвоением БДП. Это исследование показало возможность достижения контроля БА не только с помощью ДДБА, но и за счет добавления к ИГКС длительно действующего антихолинергического препарата тиотропия бромида.

Н.А. Kerstjens и соавт. [32] сравнивали с плацебо эффективность и безопасность двух доз тиотропия бромида 5 и 10 мкг/день, доставляемых с помощью устройства Респимат®, в качестве дополнительной терапии больным тяжелой БА, не контролируемой на фоне

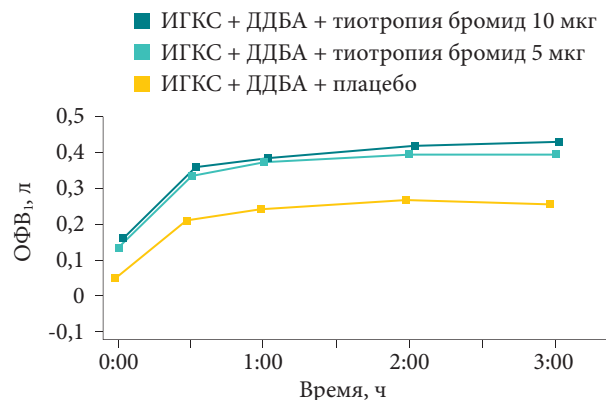


Рис. 3. Средний скорректированный  $ОФВ_1$  в течение 0–3 часов на 8-й неделе лечения больных тяжелой неконтролируемой БА [32]

применения ИГКС + ДДБА.  $ОФВ_1$  и ПСВ были значимо выше у пациентов, получавших тиотропия бромид (обе дозы), по сравнению с плацебо. Причем существенной разницы между двумя дозами тиотропия бромида не выявлено (рис. 3). Нежелательные побочные эффекты не отличались у пациентов, применявших плацебо и тиотропия бромид с помощью устройства Респимат®, за исключением сухости во рту, встречавшейся чаще у больных, получавших 10 мкг тиотропия бромида.

В глобальном многоцентровом исследовании с участием 912 пациентов с персистирующими симптомами БА, получавших терапию ИГКС и ДДБА, получены новые данные об эффективности тиотропия бромида [34]. В этом исследовании, состоящем из двух сходных по дизайну рандомизированных



плацебоконтролируемых исследований, изучали эффективность тиотропия бромид 5 мкг, доставляемого с помощью устройства Респимат®, в качестве дополнительной терапии у больных БА, уже получавших ИГКС и ДДБА, но не достигавших контроля заболевания. Основными критериями эффективности стали параметры функции легких (ОФВ<sub>1</sub>) и частота обострений БА (время до первого тяжелого обострения БА). Среднее значение ОФВ<sub>1</sub> у больных на момент включения в исследование составило 62% от должного,

все пациенты имели в анамнезе по крайней мере одно тяжелое обострение БА за предшествующий год и получали поддерживающую терапию ИГКС ( $\geq 800$  мкг будесонида или эквивалентную дозу другого ИГКС) + ДДБА. Исследование продолжалось 48 недель.

Через 24 недели лечения в обоих исследованиях отмечалось увеличение пикового ОФВ<sub>1</sub> (в течение трех часов после применения препаратов поддерживающей терапии и исследуемых препаратов) у больных, получавших тиотропия бромид, по сравнению с исходным уровнем и плацебо. Разница ОФВ<sub>1</sub> между тиотропия бромидом и плацебо в исследовании 1 составила  $86 \pm 34$  мл ( $p = 0,01$ ), в исследовании 2 –  $154 \pm 32$  мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 4). У больных, получавших тиотропия бромид, отмечался прирост ОФВ<sub>1</sub> в целом, измеряемый до применения препаратов, по сравнению с уровнем до рандомизации. И хотя улучшение ОФВ<sub>1</sub> у больных было незначительным ( $< 10\%$ ), следует отметить, что эти пациенты уже находились на терапии ДДБА + ИГКС и имели фиксированную обструкцию бронхов. Положительная динамика ОФВ<sub>1</sub> у них была достигнута за счет тиотропия бромидом. Терапия тиотропия бромидом не только повлияла на функцию легких, но и способствовала снижению общего числа тяжелых обострений БА на 21% и увеличению времени до первого тяжелого обострения БА (282 против 226 дней) (рис. 5).

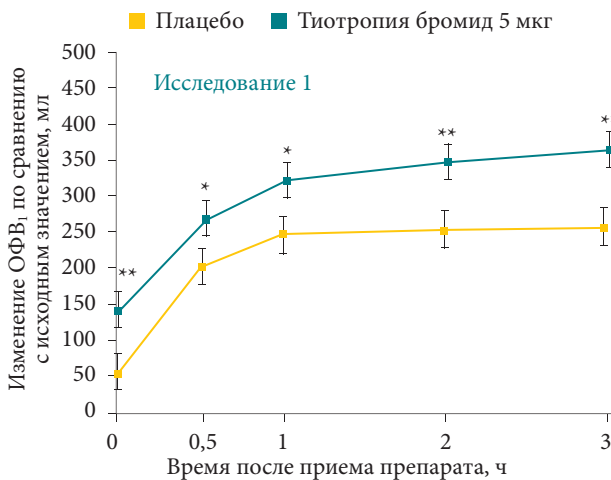
В этих двух дублирующих друг друга исследованиях изучали частоту нежелательных явлений, которая оказалась одинаковой в группе больных, получавших тиотропия бромид, и в группе плацебо. Нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом, наблюдались у 5,7% больных в группе тиотропия бромид и у 4,6% в группе плацебо. Сухость во рту отмечали 11 пациентов: 8 (1,8%) больных из группы тиотропия бромид и 3 (0,7%) пациента из группы плацебо. Нежелательные явления в виде

нарушений со стороны сердца наблюдались у двух пациентов, получавших тиотропия бромид, и у одного, принимавшего плацебо.

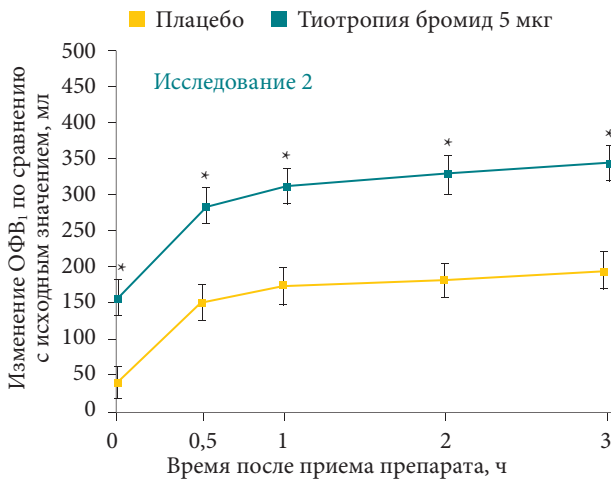
Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что добавление тиотропия бромид к терапии ИГКС + ДДБА у больных персистирующей неконтролируемой БА – эффективная и безопасная стратегия, позволяющая улучшить функцию легких и снизить риск тяжелых обострений БА.

## Персонализированный подход к лечению астмы в свете терапии тиотропия бромидом

Персонализированный подход к терапии больных БА с учетом фенотипа заболевания – очень важный шаг на пути оптимизации контроля, достижение и поддержание которого является главной целью терапии заболевания. Понятие «фенотип» включает видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Как известно, ответ на терапию основными противоастматическими препаратами (КДБА, ИГКС, антагонистами лейкотриеновых рецепторов) генетически детерминированный, и существенная часть больных, получающих эти препараты, не дают адекватного ответа на них в силу генетической конституции, например полиморфизма рецепторов [37, 38]. Полиморфизм гена бета-2-адренорецептора (ген ADRB2) в 46-й позиции, определяемый как Gly16Arg, приводит к снижению ответа на терапию КДБА. До сих пор дискутируется вопрос о влиянии данного полиморфизма на ответ на ДДБА и комбинацию ДДБА с ИГКС [39–41]. Кроме того, возникает вопрос безопасности длительного применения бета-2-агонистов у таких пациентов. По крайней мере в двух клинических исследованиях изучали эффективность тиотропия бромид у пациентов с полиморфизмом гена ADRB2. В исследовании H.W. Park и соавт. [30] с участием 138 взрослых пациентов с тяжелой астмой и низкой функцией легких к тра-



\*  $p < 0,05$ .  
\*\*  $p < 0,01$ .



\*  $p < 0,001$ .

Рис. 4. Изменение ОФВ<sub>1</sub> у больных БА, получавших ИГКС + ДДБА, после добавления тиотропия бромид 5 мкг через Респимат® [34]



диционной терапии добавляли 18 мкг тиотропия бромидом. У 80 пациентов выявлен полиморфизм Arg16Gly и Gln27Glu в гене ADRB2. 46 (33,3%) пациентов ответили на терапию тиотропия бромидом, что определяли по приросту  $ОФВ_1 \geq 15\%$ . Показано, что ответ на тиотропия бромид ассоциирован с наличием полиморфного варианта Arg16Gly гена бета-2-адренорецептора и наличие этого полиморфизма может быть предиктором ответа на тиотропия бромид. В исследовании E.D. Bateman и соавт. [33] была проверена гипотеза, согласно которой тиотропия бромид может быть альтернативой ДДБА у больных с гомозиготным V16Arg/Arg генотипом. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании тиотропия бромид, равно как и салметерол, существенно улучшал функцию легких по сравнению с плацебо у пациентов с персистирующей БА, не контролируемой ИГКС, и гомозиготным V16Arg/Arg генотипом. Эффективность и безопасность салметерола и тиотропия бромида были равнозначны.

Среди многообразия фенотипов БА можно выделить те, при которых эффект применения тиотропия бромида может быть особенно значим:

- неэозинофильная (нейтрофильная или малогранулоцитарная) астма;
- БА курильщика;
- БА с фиксированной обструкцией бронхов;
- сочетание БА и ХОБЛ.

Профиль воспаления при тяжелой, резистентной к традиционной терапии БА гетерогенен, часто выявляется преимущественно нейтрофильное воспаление [42]. Связь между типом воспаления и ответом на противоастматические препараты известна. При эозинофильном биофенотипе БА максимально проявляется эффект ИГКС [43]. В пилотном исследовании H. Iwamoto и соавт., проведенном у 17 больных тяжелой БА, не контролируемой ИГКС + ДДБА (23,5% пациентов получали дополнительно системные ГКС, а у шести

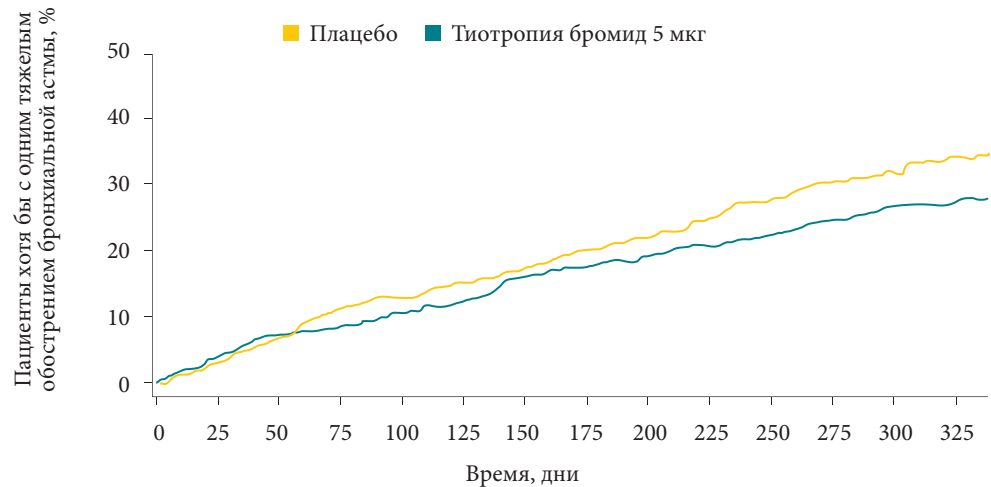


Рис. 5. Снижение частоты тяжелых обострений БА у больных, получавших ИГКС + ДДБА, при добавлении тиотропия бромида 5 мкг через Респимат® [34]

пациентов ДДБА были отменены из-за побочных эффектов и/или вследствие неэффективности), изучали эффективность дополнительного назначения тиотропия бромида 18 мкг/сут на протяжении четырех недель [44]. Целью данного исследования было определение характеристик пациента, продемонстрировавшего лучший ответ на терапию тиотропия бромидом. Результаты исследования показали ассоциацию между выраженностью ответа на тиотропия бромид и типом воспалительных клеток в индуцированной мокроте больных. И хотя у всех больных  $ОФВ_1$  значительно улучшился по сравнению с исходным уровнем, лучший ответ наблюдали у больных с неэозинофильным профилем воспаления в нижних дыхательных путях. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от распространенности курения в популяции в целом и составляет от 25 до 35% случаев [45, 46]. Если учесть бывших курильщиков, на долю которых среди больных астмой приходится от 22 до 43% [46], общее число курящих пациентов, больных БА, составит почти половину всех взрослых больных. И активное, и пассивное курение способствует росту заболеваемости астмой,

увеличивает ее тяжесть и риск развития обострений, снижает функцию легких и формирует необратимую обструкцию, препятствует достижению контроля и нарушает адекватный ответ на фармакотерапию [47]. Курящие пациенты с БА не отвечают или имеют сниженный ответ на ГКС [48], в том числе в результате формирования нейтрофильного воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей. Закономерно предположить, что присоединение к терапии ДДАХП, каковым является тиотропия бромид, будет способствовать увеличению функции легких и улучшению контроля БА у этих пациентов.

С течением времени у курящих пациентов к БА может присоединиться ХОБЛ, что усугубит клинические проявления обоих заболеваний. От 13 до 20% больных БА имеют сочетание БА + ХОБЛ, причем их пропорция увеличивается в старших возрастных группах [49]. Признаками присоединения ХОБЛ к БА и формирования смешанного фенотипа БА + ХОБЛ являются:

- прогрессивное снижение  $ОФВ_1$  и неполная обратимость обструкции, что можно определить по снижению постбронходилатационного  $ОФВ_1$ ;
- прогрессивное снижение переносимости физической нагрузки;



- преимущественно нейтрофильное воспаление в слизистой оболочке бронхов;
- постепенное снижение эффективности ГКС и нарастание потребности в бронходилатационных препаратах;
- курение > 10 пачко-лет.

Для этих пациентов требуется увеличение объема бронхолитической терапии, и ДДАХП зачастую являются препаратами выбора. Для больных с фенотипом БА + ХОБЛ предпочтительна комбинированная терапия ИГКС + длительно действующие бронхолитические препараты (ДДБА или ДДАХП) на I и II стадии ХОБЛ и ИГКС + ДДБА + ДДАХП на III и IV стадии ХОБЛ [50]. Тиотропия бромид обладает большой доказательной базой в отношении эффективности и безопасности терапии ХОБЛ, поэтому может быть препаратом выбора в качестве дополнения к ИГКС или ИГКС/ДДБА у пациентов с фенотипом БА + ХОБЛ.

Эффективность тиотропия бромида у больных БА с фиксированной или малообратимой обструкцией бронхов убедительно продемонстрирована в исследовании Н.А. Kerstjens и соавт. [34], рассмотренном выше.

Недавнее исследование S. Peters и соавт. [51], посвященное предикторам лучшего ответа на тиотропия бромид по сравнению с салметеролом, было выполнено на основании анализа результатов исследования TALC, в котором применяли тиотропия бромид, салметерол и удвоение дозы ИГКС у больных БА, не контролируемой низкими дозами БДП [31]. Исследование было с перекрестным дизайном, поэтому эффект разных стратегий можно было оценить у каждого пациента. Несколько важных выводов было сделано на основании проведенного анализа.

Во-первых, большое число больных отвечали только на салметерол или только на тиотропия бромид, что позволяет предположить разные механизмы формирования бронхиальной обструкции

и симптомов у этих пациентов. Данный факт подтверждается результатами исследования, проведенного у пациентов с тяжелой БА, не контролируемой ИГКС + ДДБА [34]. Добавление к ИГКС + ДДБА тиотропия бромида привело к увеличению функции легких и снижению частоты тяжелых обострений БА.

Во-вторых, результаты анализа предикторов показали, что пациенты с доминированием тонуса парасимпатической нервной системы (определяли по частоте сердечных сокращений: склонность к брадикардии), а также более молодые пациенты (< 42 лет) имели лучший ответ на тиотропия бромид по некоторым показателям (дни контролируемой БА).

В-третьих, бронхолитический ответ на КДБА (альбутерол), наблюдаемый у 56% включенных в исследование больных, стал лучшим предвестником дальнейшего ответа на тиотропия бромид, чем бронхолитический ответ на антихолинергический препарат короткого действия ипратропия бромид, отмеченный у 44% пациентов.

Наконец, выраженность бронхиальной обструкции, оцениваемой по снижению ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, также предсказывает позитивный ответ на терапию тиотропия бромидом у больных БА. Пол, атопия, уровень IgE, эозинофилия индуцированной мокроты, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, длительность БА и индекс массы тела в данном анализе не влияли на эффект терапии тиотропия бромидом.

Безусловно, необходимы дополнительные исследования по определению предикторов лучшего ответа на терапию тиотропия бромидом у больных БА, но уже сейчас эта стратегия должна быть рассмотрена у пациентов с тяжелой БА, не контролируемой ИГКС + ДДБА, курящих пациентов с БА, больных БА + ХОБЛ, больных с Arg-16 генотипом, а также у молодых пациентов с БА, не контролируемой монотерапией ИГКС, и повышенным парасимпатическим тонусом.

## Показания к применению тиотропия бромида (Спирива® Респимат®) у больных БА. Способ применения и дозы

Препарат Спирива® Респимат® показан:

- ✓ в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с БА с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема по крайней мере ИГКС;
- ✓ для уменьшения симптомов БА, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений [3].

Рекомендуемая терапевтическая доза – две ингаляционные дозы спрея из ингалятора Респимат® (5 мкг/доза) один раз в день в одно и то же время [3].

При лечении БА полный терапевтический эффект наступает через несколько дней.

У пожилых пациентов, пациентов с нарушениями функции печени и пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) можно использовать препарат Спирива® Респимат® в рекомендуемой дозе. Однако использование препарата у пациентов с умеренными или значительными нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) необходимо тщательно контролировать [3].

## Заключение

Основу терапии БА, являющейся хроническим респираторным заболеванием, составляют противовоспалительные и бронхолитические препараты, среди которых ИГКС и бета-2-агонисты заслуженные лидеры. Вместе с тем частота достижения приемлемого уровня контроля персистирующей БА у больных в реальной практике не превышает 50%, а в рандомизированных клинических исследованиях – 70%. Расширение спектра фармакологических препаратов для лечения БА обеспечивает персонализированный подход к терапии больных, способствует улучшению контроля заболевания. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют об эффек-



тивности и безопасности тиотропия бромида в качестве дополнительной к ИГКС бронхолитической терапии у больных персистирующей БА. В настоящее время тиотропия бромид (Спирива® Респимат®) одобрен для длительной терапии БА и реко-

мендован к применению в комплексе с ИГКС. Добавление тиотропия бромида к ИГКС + ДДБА у больных тяжелой БА приводит к увеличению функции легких и снижению частоты обострений. Эффект тиотропия бромида в комплексе с ИГКС наибо-

лее вероятен у курящих пациентов с БА, больных БА + ХОБЛ, больных с Arg-16 генотипом, а также у молодых пациентов с БА, не контролируемой монотерапией ИГКС, с повышенным парасимпатическим тонусом<sup>1</sup>. ☺

## Литература

1. www.ginasthma.org.
2. *Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170. № 8. P. 836–844.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Спирива® Респимат®.
4. *Nadel J.A., Barnes P.J.* Autonomic regulation of the airways // *Annu. Rev. Med.* 1984. Vol. 35. P. 451–467.
5. *Disse B., Reichl R., Speck G. et al.* Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator // *Life Sci.* 1993. Vol. 52. № 5–6. P. 537–544.
6. *Joos G.F.* Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2000. Vol. 55. № 5. P. 411–414.
7. *Haddad el-B., Rousell J.* Regulation of the expression and function of the M2 muscarinic receptor // *Trends Pharmacol. Sci.* 1998. Vol. 19. № 8. P. 322–327.
8. *Ayala L.E., Ahmed T.* Is there loss of protective muscarinic receptor mechanism in asthma? // *Chest.* 1989. Vol. 96. № 6. P. 1285–1291.
9. *Coulson F.R., Fryer A.D.* Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases // *Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 98. № 1. P. 59–69.
10. *Gosens R., Zaagsma J., Meurs H., Halayko A.J.* Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD // *Respir. Res.* 2006. Vol. 7. № 73.
11. *Ishihara H., Shimura S., Satoh M. et al.* Muscarinic receptor subtypes in feline tracheal submucosal gland secretion // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 262. № 2. Pt. 1. P. L223–228.
12. *Amishima M., Munakata M., Nasuhara Y. et al.* Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. № 6. Pt. 1. P. 1907–1912.
13. *Wessler I.K., Kirkpatrick C.J.* The non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 14. № 6. P. 423–434.
14. *Fujii T., Kawashima K.* An independent non-neuronal cholinergic system in lymphocytes // *Jpn. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 85. № 1. P. 11–15.
15. *Reinheimer T., Baumgartner D., Hohle K.D. et al.* Acetylcholine via muscarinic receptors inhibits histamine release from human isolated bronchi // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol. 156. № 2. Pt. 1. P. 389–395.
16. *Profita M., Giorgi R.D., Sala A. et al.* Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients // *Allergy.* 2005. Vol. 60. № 11. P. 1361–1369.
17. *Hagforsen E., Einarsson A., Aronsson F. et al.* The distribution of choline acetyltransferase- and acetylcholinesterase-like immunoreactivity in the palmar skin of patients with palmoplantar pustulosis // *Br. J. Dermatol.* 2000. Vol. 142. № 2. P. 234–242.
18. *Wessler I., Kilbinger H., Bittinger F. et al.* The non-neuronal cholinergic system in humans: expression, function and pathophysiology // *Life Sci.* 2003. Vol. 72. № 18–19. P. 2055–2061.
19. *Gosens R., Zaagsma J., Grootte Bromhaar M. et al.* Acetylcholine: a novel regulator of airway smooth muscle remodelling? // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 500. № 1–3. P. 193–201.
20. *Haddad E.B., Mak J.C., Barnes P.J.* Characterization of [3H]Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping // *Mol. Pharmacol.* 1994. Vol. 45. № 5. P. 899–907.
21. *Barnes P.J.* Tiotropium bromide // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2001. Vol. 10. № 4. P. 733–740.
22. Heung-Woo Park. The role of tiotropium in the management of asthma // *Asia Pac. Allergy.* 2012. Vol. 2. № 2. P. 109–114.
23. *ZuWallack A.R., ZuWallack R.L.* Tiotropium bromide, a new, once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator for chronic-obstructive pulmonary disease // *Expert Opin. Pharmacother.* 2004. Vol. 5. № 8. P. 1827–1835.
24. *Disse B., Speck G.A., Rominger K.L. et al.* Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease // *Life Sci.* 1999. Vol. 64. № 6–7. P. 457–464.
25. *Gross N.J.* Tiotropium bromide // *Chest.* 2004. Vol. 126. № 6. P. 1946–1953.
26. *Ohta S., Oda N., Yokoe T. et al.* Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma // *Clin. Exp. Allergy.* 2010. Vol. 40. № 8. P. 1266–1275.
27. *Buels K.S., Jacoby D.B., Fryer A.D.* Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea-pig model of allergic asthma // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165. № 5. P. 1501–1514.
28. *Wollin L., Pieper M.P.* Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23. № 4. P. 345–354.

<sup>1</sup> Об инновационном устройстве доставки тиотропия бромида – ингаляторе нового поколения Респимат® читайте в ближайших номерах журнала.





29. Bos I.S., Gosens R., Zuidhof A.B. et al. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30. № 4. P. 653–661.
30. Park H.W., Yang M.S., Park C.S. et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response // *Allergy*. 2009. Vol. 64. № 5. P. 778–783.
31. Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 18. P. 1715–1726.
32. Kerstjens H.A., Disse B., Schröder-Babo W. et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 2. P. 308–314.
33. Bateman E.D., Kornmann O., Schmidt P. et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 2. P. 315–322.
34. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 13. P. 1198–1207.
35. O'Connor B.J., Towse L.J., Barnes P.J. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. № 4. Pt. 1. P. 876–880.
36. Terzano C., Petrojanni A., Ricci A. et al. Early protective effects of tiotropium bromide in patients with airways hyperresponsiveness // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 8. № 6. P. 259–264.
37. Drazen J.M., Silverman E.K., Lee T.H. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma // *Br. Med. Bull.* 2000. Vol. 56. № 4. P. 1054–1070.
38. Weiss S.T. New approaches to personalized medicine for asthma: Where are we? // *J. Allergy Clin. Imm.* 2012. Vol. 129. № 2. P. 327–334.
39. Israel E., Chinchilli V.M., Ford J.G. et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial // *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 9444. P. 1505–1512.
40. Tattersfield A.E., Harrison T.W. beta-Adrenoceptor polymorphisms: focus moves to long-acting beta-agonists // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 173. № 5. P. 473–474.
41. Rebordosa C., Kogevinas M., Guerra S. et al. ADRB2 Gly16Arg polymorphism, asthma control and lung function decline // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 38. № 5. P. 1029–1035.
42. Gibson P.G., Simpson J.L., Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8 // *Chest*. 2001. Vol. 119. № 5. P. 1329–1336.
43. Haldar P., Pavord I.D. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. № 5. P. 1043–1052.
44. Iwamoto H., Yokoyama A., Shiota N. et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 31. № 6. P. 1379–1380.
45. Peters J.M., Avol E., Navidi W. et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159. № 3. P. 760–767.
46. Siroux V., Pin I., Oryszczyn M.P. et al. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 15. № 3. P. 470–477.
47. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и курение // *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2013. № 1 (10). С. 4–14.
48. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // *Thorax*. 2002. Vol. 57. № 3. P. 226–230.
49. Loule S., Zeki A., Schivo M. et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome // *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 6. № 2. P. 197–219.
50. Soler-Cataluña J.J., Cosío B., Izquierdo J.L. Consensus Document on the Overlap Phenotype COPD – Asthma in COPD // *Arch. Bronconeumol.* 2012. Vol. 48. № 9. P. 331–337.
51. Peters S.P., Bleecker E.R., Kunselman S.J. et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2013. Vol. 132. № 5. P. 1068–1074.

## New opportunities in achieving asthma control with the use of tiotropium bromide

N.M. Nenasheva

*Russian medical academy of postgraduate education, clinical allergology department*

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 144403@gmail.com

*The importance of cholinergic signaling in asthma pathophysiology has been widely recognized. Though, until recently, anticholinergic drugs were used only in combination with short-acting beta-agonists to treat acute asthma attacks and exacerbations. At the moment, the situation begins to change: long-acting anticholinergic agent tiotropium bromide has been approved for the treatment of asthma in the number of countries including Russia. The article addresses pharmacological properties of tiotropium bromide, its mechanisms, efficacy and safety in asthma patients.*

**Key words:** bronchial asthma, tiotropium bromide