

ТИОТРОПИЯ БРОМИД В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Д. Б. Утешев¹, Н. Д. Бунятян¹, В. Л. Ковалева²

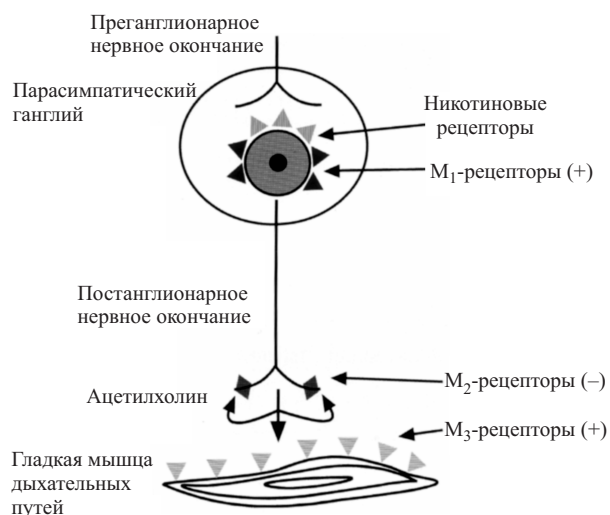
В настоящее время идентифицированы пять различных типов мускарин-чувствительных холинорецепторов (m_1 - m_5). В широкую клиническую практику на смену неизбирательным антагонистам холинорецепторов пришел ипратропия бромид, избирательно блокирующий m_1 , m_2 , m_3 подтипы холинорецепторов, причем показатель аффинитета данного вещества к указанным рецепторам практически одинаков. Однако угнетение m_2 -ауторецепторов сопровождается потенцированием вагусной бронхоконстрикции и нивелированием ингибирующего действия этого препарата на m_3 -холинорецептора гладкой мускулатуры. Новый препарат — тиотропия бромид избирательно ингибирует m_1 и m_3 холинорецепторы и при этом не влияет на m_2 -подтип. Особенностью препарата является кратность его назначения — всего раз в сутки. Тиотропия бромид является препаратом выбора для поддерживающей терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, подтипы холинорецепторов, ипратропия бромид, тиотропия бромид

Нервная регуляция гладкой мускулатуры бронхов и бронхиальных желез осуществляется в основном парасимпатическими нервами. К настоящему времени идентифицированы и клонированы пять подтипов мускарин-чувствительных холинорецепторов (m_1 - m_5), которые представлены в ЦНС и периферических тканях. M_1 -холинорецепторы обнаруживаются в парасимпатических ганглиях, локализованных в легочной паренхиме (рисунок).

Место наибольшей плотности холинергической иннервации — крупные бронхи. При гистологическом изучении постганглионарные эфферентные волокна не обнаруживаются на уровне терминальных бронхов. Стимуляция блуждающего нерва также не дает какого-либо эффекта со стороны бронхов и альвеол. Гладкая мускулатура бронхов экспрессирует m_2 - и m_3 -холинорецепторы. При стимуляции блуждающего нерва из постганглионарных окончаний выделяется ацетилхолин (Ах), который вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секрецию слизи бронхиальными железами, расширение сосудов. Ах связывается с m_3 — холинорецептором, локализующимся на мембране гладкомышечного волокна. В ответ на лиганд-рецепторное взаимодействие мышечное волокно сокращается. Ах взаимодействует также с m_2 -холинорецепторами, находящимися на постганглионарных холинергических волокнах. Стимуляция этих рецепторов Ах приводит к снижению выброса медиатора из нервного окончания, то есть m_2 -холинорецептор несет функцию ауторецептора, контролирующего освобождение медиатора в ответ на нервный импульс. M_4 -холинорецеп-

торы обнаружены в стенке альвеол, но их функция не выяснена. Остается неясной физиологическая роль m_5 -холинорецепторов, которые локализованы в ЦНС (черная субстанция, гиппокамп). Экспериментальные исследования позволили установить, что помимо бронхоконстрикции, которая наблюдается после стимуляции блуждающего нерва, парасимпатическая нервная система поддерживает базальный тонус гладкой мускулатуры воздухоносных путей. Так, у людей, не болеющих бронхиальной астмой (БА), однократная ингаляция 80 мкг ипратропия дает снижение сопротивления воздухоносных путей на 40 %. Это свидетельствует о том, что у здоровых людей за счет блуждающего нерва гладкая мускулатура бронхов находится в состоянии тонического сокращения. При ваготомии развивается стойкий бронходилатационный эффект. Атропин, метацин, платифиллин являются неизбирательными антагонистами м-холинорецепторов,



Подтипы мускариновых рецепторов в легочной паренхиме.

¹ ФГУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора, Москва, 127051, Петровский бульвар, 8.

² ОАО "Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ", 142450, Московская область, п. Старая Купавна, ул. Кирова, 23.

блокируют все подтипы м-холинорецепторов. Одно время эти препараты широко использовали для купирования приступов БА, однако большое количество побочных эффектов существенно ограничивало их применение в лечении БА и хронического обструктивного бронхита (ХОБ). На смену указанным антагонистам холинорецепторов в клиническую практику вошел ипратропия бромид, блокирующий m_1 , m_2 , m_3 подтипы холинорецепторов, причем показатель аффинитета данного вещества к указанным рецепторам практически одинаков. Препарат до сих пор остается одним из наиболее часто используемых средств для лечения хронической обструктивной болезни легких. Однако, возникающая при применении ипратропия блокада пресинаптических m_2 -холинорецепторов может уменьшить благоприятные последствия от блокирования подтипов m_1 - и m_3 -холинорецепторов, что может приводить к развитию так называемого “парадоксального бронхоспазма”.

Известно, что тонус блуждающего нерва у больных с хронической обструктивной болезнью легких выше, чем у здоровых лиц, в том числе в состоянии покоя. У некоторых страдающих этой патологией функция пресинаптических m_2 -холинорецепторов нарушается, что приводит к гиперреактивности гладкой мускулатуры бронхов в ответ на холинергическую стимуляцию. В эксперименте показано, что галламин — избирательный антагонист m_2 -холинорецепторов — в дозе 10 мг/кг увеличивает тонус бронхов в 5 раз по сравнению с исходным. Результаты других экспериментальных работ продемонстрировали, что индуцированная антигеном гиперреактивность бронхов ассоциирована с миграцией в стенку бронхов клеток воспаления, в частности, эозинофилов, которые являются клеточным субстратом, ответственным за торможение пресинаптических m_2 -холинорецепторов. Выяснение молекулярных механизмов этого феномена показало, что наиболее вероятной причиной торможения m_2 -холинорецепторов эозинофилами являются секреторные белки. В гранулах эозинофилов содержатся эозинофильный катионный белок (ЕСР), нейротоксин (EDN), пероксидаза (ЕРО), эозинофильный основной белок (ЕВР). Последний, по-видимому, “отвечает” за выключение m_2 -ауторецепторов при развитии антиген-индуцированного бронхоспазма.

В патогенезе ХОБЛ, наряду с аллергической гиперреактивностью бронхов, важную роль играет повышение сопротивления воздухоносных путей под влияни-

ем таких факторов, как вирусные агенты и озон, приводящие к воспалительному “ремоделированию” стенки бронхов. Известно, что пневмотропные вирусы вызывают вагус-опосредованную гиперреактивность бронхов и являются одной из основных причин обострения ХОБЛ. В опытах на крысах и морских свинках, зараженных вирусом парагриппа, установлено “выпадение” m_2 -холинергической регуляции. Респираторные вирусы, в частности, вирус парагриппа, содержат нейраминидазу, которая может быть вовлечена в процесс нарушения функции пресинаптических холинорецепторов. У инфицированных животных угнетение m_2 -холинорецепторов может быть обусловлено не только вирусной нейраминидазой, но и воспалительными клетками макроорганизма.

Взаимосвязь между воздействием озона, дисфункцией m_2 -холинорецепторов и гиперреактивностью бронхов также подвергалась экспериментальной проверке. Показано, что экспонирование животных с озонном дает вагус-опосредуемую гиперреактивность бронхов. В основе ее, как было установлено, лежит повреждение m_2 -ауторецепторов. Причина повреждения, скорее всего, связана с воспалительными клетками, нежели с прямым повреждающим воздействием озона. В пользу этого свидетельствует то, что моноклональные антитела к VLA-4, препятствующие активации эозинофилов, и антитела, нейтрализующие ЕВР, устраняют озонные повреждения m_2 -холинорецептора.

Таким образом, специального рассмотрения заслуживает вопрос о селективности холиноблокирующей терапии. Из изложенного выше становится ясным, что холиноблокаторы, применяемые сегодня в клинике, угнетают как m_1 -, m_3 -, так и m_2 -холинорецепторы. Однако угнетение m_2 -ауторецепторов сопровождается усилением вагусной бронхоконстрикции и нивелированием ингибирующего действия этого препарата на m_3 -холинорецепторы гладкой мускулатуры. С теоретической точки зрения оптимальным выглядит создание лекарственного препарата, избирательно ингибирующего m_1 - и m_3 -холинорецепторы и при этом не влияющего на m_2 -ауторецепторы.

В 1999 г. была завершена программа III фазы клинических исследований нового вещества, относящегося к классу четвертичных аммониевых оснований, близкого к ипратропию (ИБ) — тиотропия бромида (ТБ). Препарат избирательно ингибирует m_1 - и m_3 -холинорецепторы и при этом не влияет на m_2 -подтип. Таким образом, как показали многочисленные клинические испытания у больных хронической обструктивной болезнью легких, ТБ оказывается более эффективным, чем его предшественник — ИБ. Другой особенностью ТБ является более медленное, чем у ипратропия, высвобождение из связи с m_1 - и m_3 -холинорецепторами, что продемонстрировано радиографическими исследованиями ткани дыхательных путей с [3 H] мечеными лекарственными веществами (табл. 1).

Таблица 1. Продолжительность связывания ($t_{1/2}$, ч) м-холинорецепторов с различными подтипами мускариновых рецепторов человека

Подтипы рецепторов	Тиотропий	Ипратропий
m_1 -холинорецепторы	14,6 ± 2,2	0,11 ± 0,005
m_2 -холинорецепторы	3,6 ± 0,5	0,035 ± 0,005
m_3 -холинорецепторы	34,7 ± 2,9	0,26 ± 0,02

В клинической практике это свойство ТБ нашло отражение в кратности назначения препарата — 1 раз в сутки. Для его доставки был разработан оригинальный порошковый ингалятор, где в каждой капсуле содержится 22,5 мкг тиотропия бромида моногидрата, что эквивалентно 18 мкг тиотропия бромида. Высвобождаемая при ингаляции доза ТБ составляет 10 мкг. Уникальность ингалятора заключается в том, что для эвакуации содержимого капсулы требуется незначительная объемная скорость вдоха, которую способны развить даже пациенты с тяжелым течением ХОБЛ. Основные фармакодинамические, фармакокинетические и клинические эффекты тиотропия у больных ХОБЛ, полученные в ходе рандомизированных исследований, проведенных на достаточном количестве пациентов (уровень доказательства — А), суммированы в табл. 2.

В двух 12-месячных исследованиях изучали долгосрочную эффективность ТБ в зависимости от результатов бронхолитического теста, выполненного в первый день исследования, по результатам которого все больные были разделены на две группы: ТБ — “responders” и ТБ — “non — responders”, у которых прирост ОФВ₁ составил < 12 %. Через год была отмечена слабая корреляция результатов бронхолитического теста в первый день исследования с последующим улучшением клинической картины (динамикой индек-

са одышки и интегральной балльной оценкой качества жизни). Это позволяет сделать вывод о том, что бронхолитический тест не является предиктором эффективности долговременной терапии ТБ.

Весьма важной с клинической точки зрения является возможность использования препарата один раз в сутки, обычно в утренние часы и или в полдень, что обеспечивает высокую комплаентность (более 90 %) у 85 % больных ХОБЛ, независимо от пола, возраста и выраженности бронхиальной обструкции. Периодически встречающиеся пропуски в приеме ТБ не оказывают негативного влияния на достигнутый контроль над заболеванием.

В настоящее время накоплен достаточно большой опыт по оценке эффективности и безопасности применения ТБ в лечении больных ХОБЛ. Всего в клинические исследования препарата, продолжающиеся и уже завершённые, было включено более 9400 пациентов. Данные 6 крупных клинических исследований эффективности ТБ у больных с хронической обструктивной болезнью легких (более 50 научных центров мира), проведенные с 2000 по 2002 г., продемонстрировали достоверное увеличение показателей ОФВ₁, снижение риска госпитализации, выраженности одышки и эпизодов ночной десатурации, повышение качества жизни по сравнению с плацебо, ипратропием и сальметеролом при курсовом лечении от 28 дней до 1 года.

Таблица 2. Некоторые особенности тиотропия как лекарственного препарата для лечения ХОБЛ

Влияние на гиперреактивность бронхов и бронходилатирующий эффект	Уменьшение бронхиальной гиперреактивности (увеличение PD ₂₀ для метахолина примерно в 2 раза). Выраженный бронхолитический эффект.
Снижение динамической гиперинфляции	Сопровождается уменьшением остаточного объема и функциональной емкости легких. Клинически определяется как уменьшение выраженности одышки, дыхание становится более “комфортным”, что особенно важно у больных с среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, когда регистрируется минимальный прирост ОФВ ₁ .
Возрастание переносимости физических нагрузок	Один из самых заметных терапевтических эффектов при применении у больных ХОБЛ
Уменьшение одышки	Прием ТБ сопровождается увеличением транзитного индекса диспноэ на 1,02 ед. и (по данным респираторного опросника госпиталя Св. Георга) улучшением качества жизни
Уменьшение обострений	Достоверное увеличение времени до первого обострения после начала приема ТБ и более редкая необходимость в госпитализации
Влияние на мукоцилиарный клиренс	Может отмечаться уменьшение секреции бронхиальной слизи
Влияние на тонус легочных сосудов	В отличие от теофиллина и β ₂ -агонистов не приводит к падению парциального напряжения кислорода в артериальной крови
Абсорбция препарата	Абсолютная биодоступность составляет 19,5 %, что свидетельствует о высокой биодоступности легочной фракции. Так как ТБ относится к четвертичным аммониевым соединениям, обладает низкой гастроинтестинальной абсорбцией
Распределение и метаболизм	72 % ТБ связывается с белками плазмы и после внутривенного введения 74 % препарата выводится в неизменном виде с мочой.
Побочные эффекты	В ряде случаев может отмечаться сухость слизистой ротовой полости и кашель (характерно для всей группы антихолинергических препаратов), фарингит, парадоксальный бронхоспазм, повышение внутриглазного давления, крайне редко системные “атропиноподобные” проявления (головная боль, тахикардия, задержка мочи и др).

Таким образом, в современном представлении о парасимпатической нервной регуляции тонуса бронхов при ХОБЛ ведущую роль играет функциональное состояние M_2 -аутохолинорецепторов, которое может изменяться под влиянием аллергенов, пневмотропных вирусов и повреждающих факторов (озон). Идеальным с этой точки зрения является антихолинэргическое вещество, избирательно ингибирующее M_1 - и M_3 -холинорецепторы и при этом не влияющее на M_2 -подтип. Таким препаратом является тиотропия бромид, который с учетом данных многочисленных клинических исследований может открыть новые перспективы в лечении хронической обструктивной болезни легких. В соответствии с рекомендациями по лечению хронической обструктивной болезни легких (GOLD) ТБ является препаратом выбора для поддерживающей терапии ХОБЛ. Представляется интересным дальнейшее изучение этого препарата при долгосрочном (3–5 лет) применении, а также влияние на продолжительность жизни больных ХОБЛ. Кроме того, требуется ответ на вопрос о конкретных механизмах, благодаря которым ТБ сокращает частоту обострения ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. И. Овчаренко, Е. П. Голикова, *Пульмонология*, № 6, 103 – 107 (2003).
2. А. И. Синопальников, *РМЖ*, **11**(22), 2 – 6 (2003).
3. В. П. Фисенко, *Пульмонология*, № 4, 100 – 102 (2003).
4. А. Н. Цой, В. В. Архипов, *Тер. арх.*, **75**(3), 1 – 5 (2003).
5. W. Vinken, J. A. van Noord, A. P. M. Greefhorst, et al., *Eur Resp J.*, № 19, 209 – 216 (2002).
6. O. Peñuelas, F. Frutos-Vivar, and A. Esteban, *Can. Med. Assoc. J.*, № 177, 1211 – 1218 (2007).
7. L. Mascitelli and F. Pezzetta, *Can. Med. Assoc. J.*, № 176, 1130 (2007).
8. A. R. ZuWallack and R. L. ZuWallack, *Expert Opin Pharmacother*, **5**(8), 1827 – 1835 (2004).
9. R. Gani, J. Griffin, S. Kelly, and M. Rutten-van Mölken, *Prim. Care Respir. J.*, **19**(1), 68 – 74 (2010).
10. S. Kesten, B. Celli, M. Decramer, I. Leimer, and D. Tashkin, *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis.*, **4**, 397 – 409 (2009).
11. A. Tomillero and M. A. Moral, *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, **31**(7), 463 – 93 (2009).
12. P. N. Black, *Respirology*, **14**(5), 623 – 624 (2009).

Поступила 15.10.09

TIOTROPIUM BROMIDE FOR TREATING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

D. B. Uteshev¹, N. D. Bunyatyan¹, and V. L. Kovaleva²

¹ State Scientific Center for Drug Expertise and Control, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Petrovskii bul. 8, Moscow, 127051, Russia;

² All-Russia Center for Safety of Biologically Active Substances, ul. Kirova 23, Staraya Kupavna, Moscow oblast, 142450, Russia

Five different types of muscarine-sensitive receptors were identified until now. In routine practice, the nonselective antagonist of cholinergic receptors are replaced by ipratropium bromide that is selectively blocking M_1 , M_2 , and M_3 subtypes with the same affinity to each of them. However, the blockage of M_2 subtype leads to bronchoconstriction and is accompanied by inhibition of M_3 receptors in bronchial smooth muscles. The new drug tiotropium bromide selectively inhibits only the M_1 and M_3 types of receptors and does not affect the M_2 subtype. This drug is administered only once a day, which is very important in clinical practice. Thus tiotropium bromide is the drug of choice for basic therapy of COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), choline receptor subtypes, ipratropium bromide, tiotropium bromide