

УДК 615.234

ТИОТРОПИЯ БРОМИД: ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Курбачёва О.М., Дынева М.Е.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Россия, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

Ключевые слова: бронхиальная астма, мускариновые холинорецепторы, антихолинэргические препараты, тиотропия бромид

Бронхиальная астма (БА) — это одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, характеризующееся воспалением дыхательных путей (ДП) и бронхоспазмом. Симптомами БА являются хрипы, одышка, ощущение сдавливания в грудной клетке и кашель, частота и степень тяжести которых сильно варьируют с течением времени. На сегодняшний день изучение фенотипов БА позволяет подбирать лечение в зависимости от особенностей патогенеза каждого фенотипа в отдельности, тем самым помогая достичь контроля, что является основной целью терапии БА. Однако необходимо учитывать особенности иннервации ДП, так как повышенный парасимпатический (холинергический) тонус характерен для всех фенотипов БА и играет важную роль в развитии бронхоконстрикции и воспаления. Поэтому тиотропия бромид, являющийся блокатором мускариновых холинорецепторов длительного действия, — один из основных бронхолитических препаратов в лечении БА. Он блокирует развитие бронхоконстрикции, гиперсекреции и отека слизистой оболочки ДП, что в свою очередь предотвращает прогрессирование воспаления, а продолжительное действие тиотропия бромида, позволяющее применять его один раз в сутки, помогает обеспечивать контроль БА на фоне базисной ингаляционной терапии — ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)/ β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА). Согласно GINA (Global Initiative for Asthma — Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы), тиотропия бромид рекомендован в качестве дополнительного лечения, начиная с 4-й ступени, а в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по бронхиальной астме (2018) — с 3-й ступени. В настоящее время благодаря проведенным клиническим исследованиям многое известно о механизмах действия и биологических свойствах тиотропия бромида, что позволило обосновать необходимость его назначения пациентам с БА независимо от ее фенотипа. Эта стратегия будет способствовать более успешному контролю БА с учетом факторов риска и сопутствующей патологии, тем самым снижая необходимость в увеличении дозы ИГКС.

Введение

Начиная с XX века в научном мире большое внимание уделяется изучению механизмов патогенеза бронхиальной астмы (БА), так как лечение данного заболевания основывается в первую очередь на понимании причин развития воспалительного процесса. Бронхиальная астма — это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей (ДП) с проявлением респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией ДП. БА — прогрессирующее заболевание и может иметь различную степень тяжести, поэтому ее контроль — основная цель терапии, которая достигается

Адрес для корреспонденции

Дынева Мирангуль Есенгельдыевна
E-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru

путем уменьшения или устранения симптомов заболевания, нормализации сна и жизнедеятельности, а также улучшения легочной функции [1–3]. В основе структурных изменений (ремоделирование дыхательных путей), которые являются следствием хронического воспаления, лежит повреждение эпителия, гиперплазия бокаловидных клеток с гиперсекрецией слизи, усиление васкуляризации, утолщение базальной мембраны из-за субэпителиального фиброза и увеличение массы гладкой мускулатуры бронхов [1, 4]. В настоящее время известны различные фенотипы БА (аллергическая, неаллергическая, аспириновая, БА курильщиков, БА у больных с ожирением, БА с фиксированной обструкцией, астма физического усилия, вирус-индуцированная астма и др.), их определение отражает все принципы персонализированной медицины, при этом учитываются не только клинические, лабораторные и патоморфологические особенности, но и основные сигнальные пути патогенеза БА. В даль-

нейшем это позволяет проводить соответствующую диагностику и лечение. Следует также отметить, что одному больному могут быть присущи черты двух и более фенотипов БА, кроме того, эта характеристика не является постоянной, и один фенотип может со временем приобретать черты другого фенотипа или полностью трансформироваться в иной фенотип [5].

На сегодняшний день лечение БА направлено на уменьшение бронхоспазма и воспаления в ДП, что способствует сохранению контроля и включает в себя две составляющие: ежедневный контроль [отсутствие дневных и ночных симптомов и ограничения активности за последние 4 нед, минимальное использование быстродействующих бронхолитиков (табл. 1)] [6] и профилактика будущих обострений (отсутствие тенденции к утяжелению, предотвращение развития фиксированной обструкции, минимизация нежелательных явлений от проводимого лечения). При этом функция легких не учитывается при оценке контроля симптомов, но снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) учитывается как фактор риска обострений (табл. 2). Согласно проспективному исследованию по оценке рисков БА, риск обострений выше в 2,5 раза при значении $ОФВ_1$ 60–80% от должного и в 4 раза при значении $ОФВ_1$ менее 60% от должного [5].

Однако, несмотря на большое количество противоастматических препаратов, многие пациенты отмечают недостаточный контроль БА. Так, например, Partridge и соавт. в 2006 г. провели исследование [7], где пациенты с БА получали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) или ИГКС в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА). Было установлено, что 74% пациентов во время исследования использовали КДБА, а у 51% течение БА было классифицировано как неконтролируемое, согласно опроснику ACQ (Asthma Control Questionnaire). Полученные данные указывают, что необходимы дополнительные методы лечения.

При БА, независимо от ее фенотипа, холинергическая иннервация играет доминантную роль

при бронхоконстрикции. В связи с этим блокада мускариновых (М) холинорецепторов будет этому препятствовать. Одним из представителей длительно действующих блокаторов М-холинорецепторов является тиотропия бромид, который в ДП конкурентно и обратимо связывается с М3-холинорецепторами гладкомышечных клеток бронхов, что приводит к блокаде холинергических (бронхоконстрикторных) эффектов ацетилхолина (АХ) и расслаблению гладкой мускулатуры бронхов.

В 2002 г. тиотропия бромид впервые вышел на фармацевтический рынок для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В сентябре 2014 г. тиотропия бромид в терапевтической дозе 5 мкг 1 раз в сутки, который применяется с помощью ингалятора Респимат® (Спирива® Респимат®), был разрешен при БА у взрослых. В том же 2014 г. тиотропия бромид в дозе 5 мкг 1 раз в сутки (Спирива® Респимат®) получил разрешение для использования в качестве дополнительной терапии БА у пациентов в возрасте от 6 лет и старше в США и Европе. В 2017 г. данный препарат был зарегистрирован в Российской Федерации для терапии БА у детей и подростков с 6 лет, что свидетельствует об эффективности и высокой безопасности тиотропия бромид. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по бронхиальной астме (2018), тиотропия бромид рекомендован в качестве дополнительного лечения к любым дозам ИГКС (см. рисунок) [6, 8, 9].

В практике врача встречаются пациенты с различными фенотипами БА. Уникальность тиотропия бромид заключается в его эффективности при любых фенотипах БА. Блокируя М-холинорецепторы, он приводит к уменьшению парасимпатического тонуса и снижению бронхоконстрикции. Важно также учитывать, что примерно у 25% пациентов увеличение дозы ИГКС не приводит к улучшению контроля БА (у курильщиков, при сочетании БА с ХОБЛ, у пациентов с ожирением и др.) [10]. Например, при курении под воздействием свободных радикалов активность гистондеацетилазы заметно

Таблица 1. Оценка контроля БА, согласно GINA (2019)

Симптомы БА у пациента за последние 4 нед	Уровни контроля БА		
	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще 2 раз в неделю	Нет	1–2 симптома	3–4 симптома
Любые ночные пробуждения из-за БА			
Потребность в препаратах скорой помощи (ДДБА) чаще 2 раз в неделю			
Любые ограничения активности			

Таблица 2. Факторы риска БА



уменьшается, поэтому воспаление становится устойчивым к действию глюкокортикостероидов. При БА у больных с ожирением наблюдается снижение активности митогенактивируемой протеинкиназы, что также обуславливает слабый ответ на ИГКС [11]. Важно отметить, что повышение дозы ИГКС увеличивает выраженность их системных нежелательных явлений (НЯ), тогда как при использовании в низких и средних дозах эти препараты редко вызывают клинически значимые НЯ и характеризуются хорошим соотношением риск-польза. С учетом возможного развития НЯ (нарушения ритма сердца, тремор скелетных мышц, гипокалиемия) применение ДДБА в качестве монотерапии может быть ограничено, поэтому, как правило, они применяются в комбинации с адекватными дозами ИГКС [12, 13]. Многочисленные исследования с учетом фенотипов БА открывают возможности применения биологической моноклональной терапии (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб), но она имеет особые показания (аллергическая БА, определенный уровень IgE, наличие эозинофилии периферической крови и др.) и определенные неудобства, связанные с инъекционным введением препаратов, а также имеющимися рисками развития

серьезных НЯ. Также подобная терапия характеризуется высокой стоимостью, поэтому доступна малому числу пациентов.

Таким образом, блокаторы М-холинорецепторов длительного действия являются важной составляющей успешного контроля БА, имеют подтвержденный профиль безопасности и могут применяться у пациентов с БА, вне зависимости от фенотипа. Безусловно, чтобы разобраться в вопросах назначения тиотропия бромидом пациентам с БА, необходимо прежде всего понять особенности иннервации ДП и работу М-холинорецепторов, а также их взаимодействие с антагонистами.

Парасимпатическая иннервация дыхательных путей

Иннервация дыхательных путей сложна, и в регуляции их деятельности принимают участие симпатический (адренергический), парасимпатический (холинергический), неадренергический, нехолинергический и пептидергический отделы вегетативной нервной системы. Передача нервных импульсов гладкомышечным клеткам ДП осуществляется по холинергическим волокнам блуждающего нерва, распространяющимся от

Бронхиальная астма: Федеральные клинические рекомендации

Увеличивайте объем терапии до улучшения контроля

Уменьшайте объем терапии до минимального, поддерживающего контроль

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
<p>Предпочтительная терапия: Низкие дозы ИГКС/БДБА по потребности*</p>	<p>Предпочтительная терапия: Ежедневно низкие дозы ИГКС или низкие дозы ИГКС/БДБА по потребности*</p> <p>Другие варианты: Антагонисты лейкотриеновых рецепторов Низкие дозы теофиллина</p>	<p>Предпочтительная терапия: Низкие дозы ИГКС/ДДБА</p> <p>Другие варианты: Средние или высокие дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС + Тиотропия бромид** Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат Низкие дозы ИГКС + теофиллин*** замедленного высвобождения</p>	<p>Предпочтительная терапия: Средние дозы ИГКС/ДДБА</p> <p>Другие варианты: Тиотропия бромид** Высокие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат Высокие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения</p>	<p>Предпочтительная терапия: Высокие дозы ИГКС/ДДБА Тиотропия бромид</p> <p>Оценка фенотипа и дополнительная терапия: ГИБП[‡] (см. подробно в тексте)</p> <p>Другие варианты: Добавить низкие дозы оральных ГКС</p>
<p>Предпочтительный препарат для купирования симптомов: низкие дозы ИГКС/БДБА*</p>		<p>Предпочтительный препарат для купирования симптомов: низкие дозы ИГКС-Формотерол[‡]</p>		
<p>Другая терапия по потребности: КДБА</p>				

Примечание. * Фиксированная комбинация будесонид-формотерол Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза зарегистрирована в РФ в режиме «по потребности» для купирования приступов и симптомов у взрослых и подростков от 12 лет и старше; фиксированная комбинация сальбутамола и беклометазона зарегистрирована в РФ для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у пациентов с 18-летнего возраста.

** Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА.

‡ Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид-формотерол или беклометазон-формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, то есть в режиме единого ингалятора, для пациентов с 18-летнего возраста (для препарата будесонид/формотерол в ингаляторе Турбухалер® – с 12 лет).

*** Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Рисунок. Ступенчатая схема терапии БА

трахеи до бронхиол, являясь доминирующими бронхоконстрикторными путями [14]. Нейротрансмиттером парасимпатической нервной системы является ацетилхолин (АХ), высвобождаемый из постганглионарных нервных окончаний ДП, что приводит к активации М-холинорецепторов на клетках-мишенях (гладкомышечные клетки и железы подслизистой оболочки). Как известно, при аллергической БА повышен холинергический тонус, при этом имеются доказательства того, что персистирующее действие аллергена увеличивает холинергическую передачу нервного импульса. Воспаление, вызванное повреждением эпителия ДП, и секреция провоспалительных цитокинов приводит к высвобождению АХ из ганглионарных

и постганглионарных нервных окончаний, что в свою очередь способствует гиперреактивности ДП и бронхоконстрикции, параллельно происходит подавление функции М₂-холинорецепторов за счет воспаления [15, 16]. Ваготомия или блокада блуждающего нерва предотвращает развитие гиперреактивности бронхов, подтверждая посредническую роль парасимпатической нервной системы [12, 17]. Однако существуют доказательства того, что в ДП продукция АХ зависит не только от парасимпатической нервной системы, но и от других клеток, не относящихся к нервной системе, где АХ играет роль медиатора. Он может продуцироваться эпителиальными, гладкомышечными клетками, фибробластами и тучными клетками, а также макрофагами,

лимфоцитами и гранулоцитами. Все это говорит нам о том, что при БА секреция АХ может быть увеличена [15].

Безусловно, за последние 30 лет мы многое узнали не только о парасимпатической иннервации ДП, локализации М-холинорецепторов, но и о механизмах их возбуждения при взаимодействии с различными веществами. Исследования, проводимые в данной области, доказали, что увеличение парасимпатического тонуса также играет одну из ведущих ролей в развитии заболевания, как и воздействие других факторов (аллергенов, вирусов и т. д.), при этом блокада передачи импульса через М-холинорецепторы на клетки-мишени препятствует развитию бронхоконстрикции и гиперсекреции слизи. Поэтому изучение препаратов, обладающих антихолинергическим эффектом, открыло целый ряд возможностей в терапии БА, сделав их одними из главных составляющих базисной ингаляционной терапии в достижении контроля БА. В 1993 году Disse и соавт. [18] впервые описали биологические свойства тиотропия бромида (Ba 679 BR, Boehringer Ingelheim), который по своей природе является длительно действующим антагонистом М-холинорецепторов. Его молекула представляет собой четвертичную структуру аммония, в основе которой лежит молекула ипратропия бромида. Фармакологические исследования показали, что тиотропия бромид является сильным антагонистом М-холинорецепторов [8]. При дальнейшем изучении было установлено, что тиотропия бромид обладает уникальной кинетической селективностью в отношении M_1 - и M_3 -холинорецепторов по сравнению с M_2 -холинорецепторами [13]. Медленная диссоциация тиотропия бромида от M_3 -холинорецепторов гладкомышечных, бокаловидных клеток и желез ДП объясняет значительную продолжительность действия препарата, позволяющую применять его 1 раз в сутки. Также было установлено, что его холиноблокирующее действие примерно в 10 раз превосходит действие ипратропия бромида [19].

Таким образом, тиотропия бромид обладает высокой селективностью в отношении М-холинорецепторов, тем самым предотвращая развитие бронхоконстрикции без увеличения нейронального высвобождения ацетилхолина.

Научное обоснование применения тиотропия бромида при БА

Первые сведения о биологических эффектах тиотропия бромида были опубликованы O'Connor и соавт., которые описали продолжительный защитный эффект тиотропия бромида в отношении метахолин-индуцированной бронхоконстрикции у пациентов с аллергической БА. Был отмечен дозозависимый защитный эффект относительно метахолина через 2 ч после ингаляции тиотропия бро-

мида в дозе 10; 40 и 80 мкг соответственно, который сохранялся в течение 48 ч и развивался быстро [20]. В дальнейшем Iwamoto и соавт. показали, что у 17 пациентов с тяжелой персистирующей БА, которые помимо ИГКС/ДДБА или ИГКС получали тиотропия бромид, в мокроте значительно уменьшилось количество эозинофилов [21], а Fardon и соавт. в 2007 г. в течение 4 нед наблюдали за пациентами, которые получали тиотропия бромид в качестве дополнительного лечения к ИГКС/ДДБА, но при этом доза ИГКС была снижена в два раза. В результате было отмечено значительное улучшение показателей функции внешнего дыхания и снижение NO (оксид азота) в выдыхаемом воздухе [22].

Существует категория пациентов, которые характеризуются слабым ответом на КДБА, в связи с этим был проведен ряд исследований, где была установлена решающая роль наследственных факторов, определяющих фармакотерапевтический ответ на бронходилататоры. Был исследован однонуклеотидный полиморфизм в 46-м положении кодирующей части гена β_2 -адренорецепторов (ADRB2), который кодирует изменения аминокислот Gly (глицин) и Arg (аргинин) в положении 16. По результатам исследования был описан полиморфизм Arg¹⁶/Arg¹⁶ у 20% афроамериканцев и 15% кавказоидов [23]. С тех пор стало общеизвестным, что эти пациенты гомозиготны по полиморфизму Arg¹⁶, что говорит о слабом клиническом ответе на КДБА, а также на ДДБА, поэтому блокаторы М-холинорецепторов были предложены как альтернатива для данных пациентов, у которых контроль БА недостаточен на терапии ИГКС или ИГКС/ДДБА. Park и соавт. провели исследование с участием 138 пациентов со среднетяжелой БА, у которых наблюдалось снижение функции легких [24]. В лечение был добавлен тиотропия бромид в дозе 18 мкг (с помощью ингалятора ХандиХалер®), в дальнейшем через каждые 4 нед оценивались объемные и скоростные показатели функции внешнего дыхания и было установлено улучшение показателя ОФВ₁ $\geq 15\%$ (или 200 мл), которое сохранялось на протяжении 8 нед. В более углубленном исследовании Vateman и соавт. зарегистрировали, что тиотропия бромид по сравнению с плацебо и КДБА более эффективно увеличивал показатели функции внешнего дыхания у пациентов с полиморфизмом Arg¹⁶ и улучшал контроль БА.

Peters и соавт. провели свое независимое исследование, где рассмотрели тиотропия бромид как альтернативу увеличению ИГКС у пациентов с недостаточно контролируемой БА на низких дозах ИГКС (TALC) [25]. В исследование были включены 210 пациентов, у которых течение БА недостаточно контролировалось на ИГКС (беклометазон 160 мкг 2 раза в день), к данной терапии был добавлен тиотропия бромид в дозе 18 мкг ежедневно через ингалятор ХандиХалер®. Также имелась параллельная

группа пациентов, получавших сальметерол, но без добавления тиотропия бромидом. Через 14 нед наблюдалось улучшение функции внешнего дыхания, при этом $ОФВ_1$ был намного выше именно у пациентов, получавших тиотропия бромид.

В последующем возник вопрос, касающийся эффективности различных доз тиотропия бромидом. Kerstjens и соавт. выполнили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, где решили сравнить эффективность и безопасность двух терапевтических доз тиотропия бромидом (5 и 10 мкг ежедневно через ингалятор Респимат®) в качестве дополнительного лечения у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. В результате тиотропия бромидом, независимо от дозы, приводил к бронходилатационному эффекту: $ОФВ_1$ был значительно выше по сравнению с плацебо (5 мкг – 139 мл и 10 мкг – 170 мл; $p < 0,0001$) [26].

В двух более поздних исследованиях (PrimoTinA-asthma® 1 и PrimoTinA-asthma® 2), в которые были включены 912 пациентов с БА, которые применяли в качестве базисной ингаляционной терапии ИГКС/ДДБА, имели в анамнезе по крайней мере одно серьезное обострение, требующее госпитализации. После ингаляции бронходилататора у данных пациентов $ОФВ_1$ был 80% от должного или меньше. Kerstjens и соавт. заметили, что добавление тиотропия бромидом в дозе 5 мкг ежедневно с помощью ингалятора Респимат® в течение 48 нед приводило к сокращению частоты обострений БА [27]. В двух других исследованиях (MezzoTinA-asthma® 1 и MezzoTinA-asthma® 2) оценивались безопасность и эффективность тиотропия бромидом у пациентов со среднетяжелой БА, получавших ИГКС, но при этом симптомы заболевания у них сохранялись. В 24-недельное исследование включили 2103 пациентов, которые были разделены на группы в зависимости от назначенного лечения: тиотропия бромидом 5 мкг, тиотропия бромидом 2,5 мкг, сальметерол и плацебо. Добавление тиотропия бромидом уменьшало бронхиальную обструкцию и способствовало контролю БА по сравнению с больными других групп, которые получали плацебо или сальметерол, что также привело к сокращению количества обострений БА [28].

Raggiaro и соавт. в 2016 г. у 464 пациентов с легкой и средней тяжестью БА оценили эффективность и безопасность ежедневного приема тиотропия бромидом (Респимат®) в дозе 5 и 2,5 мкг по сравнению с плацебо (Респимат®) в качестве дополнительного лечения к имеющейся базисной ингаляционной терапии – низкие и средние дозы ИГКС, но контроль БА при этом оставался частичным [29]. В результате было отмечено улучшение показателя $ОФВ_1$, а также пиковой скорости выдоха в утреннее и вечернее время после 12 нед лечения. Параллельно Beeh и соавт. представили данные двойного слепого рандомизированного клинического исследования, где также сравнивалась эффективность тиотропия бромидом в

двух дозировках (5 мкг и 2,5 мкг) в качестве дополнительного лечения к имеющейся поддерживающей терапии ИГКС у пациентов с БА [30]. Тиотропия бромидом был более эффективным по сравнению с плацебо в обеих дозировках, что подтверждалось увеличением $ОФВ_1$ с сохранением на должном уровне в течение 24 ч: на дозе 5 мкг – 158 ± 24 мл, 2,5 мкг – 149 ± 24 мл; $p < 0,01$. Таким образом, множественные исследования показали эффективность и безопасность тиотропия бромидом.

Клиническое наблюдение

Пациентка В., 38 лет, обратилась с жалобами на одышку при физической нагрузке, периодические приступы затрудненного дыхания, кашель с мокротой светло-желтого цвета, ощущение заложенности в груди, ночные пробуждения из-за ощущения нехватки воздуха.

Анамнез заболевания. Страдает БА с детского возраста, обострения возникают преимущественно в сезон цветения деревьев и злаковых трав, не курит. В качестве базисной ингаляционной терапии получает будесонид/формотерол (160/4,5 мкг, порошковый ингалятор Турбухалер по 2 дозы 2 раза в день), при этом сохраняются вышеперечисленные жалобы. Показатель при оценке контроля БА по ACQ (Asthma Control Questionnaire – опросник по контролю БА) – 3,9 балла.

Данные объективного осмотра. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, высыпаний нет. При аускультации дыхание жесткое, выслушиваются сухие разнотональные хрипы в средних и нижних отделах легких с обеих сторон. Частота дыхания (ЧД) 20 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 65 в 1 мин. Артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Лабораторно-инструментальные данные. Показатели спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 1,83 (57,9% от должной), $ОФВ_1$ – 1,14 (41,7% от должного), индекс Тиффно – 62,4%. Прирост $ОФВ_1$ после ингаляции 400 мкг салбутамола составил более 200 мл (12%): $ОФВ_1$ 1,98 (72,2% от должного), индекс Тиффно – 68,09%. Пиковая скорость выдоха (ПСВ) 480 л/мин (табл. 3).

При обследовании в анализе крови клинически значимых изменений не выявлено. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: легочный рисунок усилен в прикорневых зонах. Корни тяжисты, больше с правой стороны. Диафрагма и синусы дифференцируются. Аорта и сердце – без особенностей.

Отсутствие полного контроля над симптомами БА на фоне приема высоких доз ИГКС/ДДБА послужило основанием для добавления к текущей терапии тиотропия бромидом – Спирива® Респимат® (2 дозы по 2,5 мкг 1 раз в сутки). Через 3 нед лечения

Таблица 3. Показатели спирометрии

Показатели	До лечения	После ингаляции сальбутамолом в дозе 400 мкг	Через 3 нед от начала лечения
ФЖЕЛ	1,83 л (57,9%)	2,90 л (91,7%)	3,08 л (97,5%)
ОФВ ₁	1,14 л (41,7%)	1,98 л (72,2%)	2,25 л (82,3%)
Индекс Тиффно (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ)	62,40%	68,09%	73,03%
ПОС	36,9%	73,1%	80,8%

пациентка отметила значительное улучшение самочувствия, кашель уменьшился, средние показатели ПСВ достигли 610 л/мин. Показатель по АСQ – 2 балла (клинически значимая разница – 0,5 балла). Показатели спирометрии: ФЖЕЛ – 3,08 (97,5% от должного), ОФВ₁ – 2,25 (82,3% от должного), индекс Тиффно – 73,03%.

Пациентке была продолжена терапия будесонидом/формотеролом в прежней дозе и тиотропия бромидом – Спирива® Респимат® 5 мкг/сут. При мониторинговании состояния пациентки через 1; 3; 6 и 12 мес от начала терапии отмечалось дальнейшее улучшение контроля симптомов БА, увеличение толерантности к физической нагрузке. За 12 мес наблюдения применения тиотропия бромида обострений БА не было. Таким образом, добавление тиотропия бромида к базисной терапии ИГКС/ДДБА позволило достичь контроля БА без увеличения дозы ИГКС.

Заключение

Благодаря сегодняшним знаниям о фенотипах БА появилась возможность подбирать и комбинировать противоастматическую терапию, основываясь на особенностях патогенеза. При этом тиотропия бромид эффективен независимо от фенотипа БА, в том числе у пациентов с генетическим полиморфизмом Arg¹⁶ и плохим ответом на высокие дозы ИГКС. Тиотропия бромид улучшает функцию легких у пациентов с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой БА в качестве добавления как минимум к базисной терапии ИГКС, а также способствует подавлению процессов воспаления и ремоделирования ДП, что позволяет избежать чрезмерной эскалации фармакотерапии БА, минимизировать риск нежелательных эффектов и достичь лучшего контроля заболевания.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – О.М. Курбачёва, М.Е. Дынева.
- Сбор и обработка материала – М.Е. Дынева.
- Написание текста – О.М. Курбачёва, М.Е. Дынева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boulet LP, Boulay ME. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5:377-393. DOI: 10.1586/ers.11.34.
2. Курбачёва ОМ, Швец СМ. Бронхиальная астма: как правильно начать лечение больного. Астма и аллергия. 2015;(2):12-18 [Kurbacheva OM, Shvec SM. Bronchial asthma: how to start treatment of a patient. *Asthma and allergy.* 2015;(2):12-18 (In Russ.)].
3. Курбачёва ОМ, Павлова КС. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. *Российский Аллергологический Журнал.* 2003;(1):15-24 [Kurbacheva OM, Pavlova KS. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy. *Russian Journal of Allergy.* 2003;(1):15-24 (In Russ.)].
4. Wijnant SRA, Lahousse L, Buyzere ML, Brusselle GG, Rietzschel ER. Prevalence of Asthma and COPD and Blood Eosinophil Count in a Middle-Aged Belgian Population. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;8:1-12. DOI: 10.3390/jcm8081122.
5. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS. Assessing Future Need for Acute Care in Adult Asthmatics. The Profile of Asthma Risk Study: A Prospective Health Maintenance Organization-Based Study. *Chest.* 2007;132:1151-1161. DOI: 10.1378/chest.05-3084.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2017. <http://www.ginasthma.org> Accessed August, 22, 2019.
7. Partridge MR, Molen T Van Der, Myrseth S, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulmonary Medicine.* 2006;6:1-9. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
8. Liccardi G, Salzillo A, Calzetta L, Ora J, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Can an increased cholinergic tone constitute a predictor of positive response to tiotropium in patients with moderate asthma? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:791-793. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.03.025.
9. Курбачёва ОМ, Павлова КС. Возможно ли улучшение контроля бронхиальной астмы без увеличения доз глюкокортикостероидов? *Практическая пульмонология.* 2017;(2):14-21 [Kurbacheva OM, Pavlova KS. Improving Asthma Control without Increased Dose of Corticosteroid. *Practical pulmonology.* 2017;(2):14-21 (In Russ.)].
10. Yoshida M, Kaneko Y, Ishimatsu A, Komori M, Iwanaga T, Inoue H. Effects of tiotropium on lung function in current smokers and never smokers with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016;42:7-12. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.11.004.
11. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Piñeiro A, Wei LX et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Montelukast/Beclomethasone Study Group Ann Intern Med.* 1999;130:487-495. DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00005.
12. Barnes PJ, Belvisi MG, Mak JCW, Haddad E, Connor BO. Tiotropium bromide (Ba 679 BR), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. *Life Sciences.* 1995;56:853-859. DOI: 10.1016/0024-3205(95)00020-7.
13. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sciences.* 1993;6:521-527. DOI: 10.1016/0024-3205(93)90310-y.
14. Bonini M, Scichilone N. Tiotropium in asthma: back to the future of anticholinergic treatment. *Clin. Mol. Allergy.* 2017;15(20):1-11. DOI: 10.1186/s12948-017-0076-1.
15. Verbout NG, Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD. Atropine-enhanced, antigen challenge-induced airway hyperreactivity in guinea pigs is mediated by eosinophils and nerve growth factor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297:228-237. DOI: 10.1152/ajplung.90540.2008.

16. Meurs H, Oenema TA, Kistemaker LEM, Gosens R. A new perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airways diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:316-323. DOI: 10.1016/j.coph.2013.04.004.
17. Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Ther*. 2003;98:59-69. DOI: 10.1016/S0163-7258(03)00004-4.
18. Chari MV, McIvor RA. Tiotropium for the Treatment of Asthma: Patient Selection and Perspectives. *Canadian Respiratory Journal*. 2018;2018:1-10. DOI: 10.1155/2018/3464960.
19. Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest*. 2000;117:635-665. DOI: 10.1378/chest.117.2_suppl.63s.
20. O'connor BJ, Lesley JT, Peter JB. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 1996;154:876-880.
21. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, Kohno N. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J*. 2008;31:1379-1380. DOI: 10.1183/09031936.00014108.
22. Fardon T, Haggart K, Lee DKC, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med*. 2007;101:1218-1228. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.11.001.
23. Shedd GC, Blenis RC. Tiotropium for asthma: A summary of current guidelines and a case study. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2018;30:460-463. DOI: 10.1097/JXX.0000000000000053.
24. Park HW, Yang MS, Park CS, Kim TB, Moon HB, Min KU et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009;64:778-783. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01876.x.
25. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Amereides BT et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *Engl J Med*. 2010;363:1715-1726. DOI: 10.1056/NEJMoal008770.
26. Kerstjens HAM, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, Dahl R, Paggiaro P, Vandewalker M et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med*. 2016;117:198-206. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.013.
27. Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Math D, Seibold W et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1198-1207. DOI: 10.1056/NEJMoal20860.
28. Kerstjens HAM, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:367-376. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00031-4.
29. Paggiaro P, Halpin DMG, Buhl R, Engel M, Zubek VB, Blahova ZJ et al. The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:104-113. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.017.
30. Beeh KM, Kirsten AM, Dusser D, Sharma A, Cornelissen P, Sigmund R et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics Following Once-Daily and Twice-Daily Dosing of Tiotropium Respimat® in Asthma Using Standardized Sample-Contamination. *Avoidance J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29:406-415. DOI: 10.1089/jamp.2015.1260.

Статья поступила 09.08.2019 г., принята к печати 11.09.2019 г.
Рекомендована к публикации Е.С. Феденко

Информационная страница

Курбачёва Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России ORCID.

Дынева Мирангуль Есенгельдыевна, аспирант 3-го года, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

TIOTROPIUM BROMIDE: ADDITIONAL OPTIONS FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

Kurbacheva O.M., Dyneva M.E.

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

Key words: bronchial asthma, muscarinic receptor, anticholinergic agent, tiotropium bromide

Bronchial asthma (BA) is one of the most common chronic diseases, characterized by airway inflammation and bronchospasm. Symptoms of BA are wheezing, shortness of breath, a feeling of constriction in the chest and cough, the frequency and severity of which vary greatly over time. Today studies of BA phenotypes allow selecting treatment depending on the particular pathogenesis of each phenotype individually, thereby helping to achieve control, which is the main goal of BA therapy. However, it is necessary to take into account the peculiarities of airway innervation, since an increased parasympathetic tone is characteristics of all BA phenotypes and plays an important role in the development of bronchoconstriction and inflammation. Therefore, tiotropium bromide, which is a long-acting blocker of muscarinic cholinergic receptors, is one of the main bronchodilators in the treatment of BA. It blocks bronchoconstriction, hypersecretion and swelling of the mucous membrane of the airway, which in turn prevents the progression of inflammation, and the prolonged action of tiotropium bromide, which allows it to be used once a day helps to achieve control of asthma in addition to basic inhalation therapy – inhaled corticosteroids (ICS) long-acting β_2 -agonists (LABA). According to GINA (Global Initiative for Asthma), tiotropium bromide is recommended as an additional treatment, starting from step 4, and in accordance with the Russian Federal Clinical Guidelines for Bronchial Asthma – from step 3. Currently, according to clinical studies, much is known about the mechanisms of action and biological properties of tiotropium bromide, which made it possible to substantiate the needs for its administration to patients with BA regardless of its phenotype. This strategy will contribute to a more successful control of BA considering risk factors and comorbidity, thereby reducing needs of increasing ICS dose.