

М. М. Островський, О. І. Варунків

ТИОТРОПІЮ БРОМІД — ЕФЕКТИВНІСТЬ, БЕЗПЕЧНІСТЬ, ПОТРІБНІСТЬ ПРИ ХОЗЛ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ТИОТРОПИЯ БРОМИД: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, ПОТРЕБНОСТЬ ПРИ ХОЗЛ

Н. Н. Островский, А. И. Варункив

Резюме

В статье рассмотрены механизмы развития бронхиальной обструкции у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Дана характеристика мускариновых рецепторов, показана их роль в парасимпатической регуляции бронхиального тонуса, описаны фармакодинамические эффекты пролонгированного М-холинолитика тiotропия бромид.

Представлен обзор литературы о результатах основных многоцентровых рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения тiotропия бромид у больных ХОЗЛ, даны рекомендации для практического использования препарата.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, бронхиальная обструкция, тiotропия бромид.

Укр. пульмонол. журнал. 2015, № 1, С. 32–34.

Островський Микола Миколайович

ДВНЗ: "Івано-Франківський національний медичний університет"

Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб

Доктор медичних наук, професор

117а, вул. Чорновола, кв. 1, Івано-Франківськ, 76005

Тел.: 380679796690, факс: 380342712062, dr.ostrovskiy@rambler.ru

TIOTROPIUM BROMIDE: EFFICACY, SAFETY, INDICATION FOR COPD

M. M. Ostrovskyy, O. I. Varunkiv

Abstract

The mechanisms of bronchial obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have been described in current report. The characteristics of muscarinic receptors, their role in parasympatric regulation of bronchial tonus and pharmacodynamics effect of long-acting anticholinergic agent tiotropium bromide have been summarized.

Current literature dedicated to the results of multicenter randomized tiotropium bromide efficacy and safety in COPD patients has been reviewed and practical recommendations given.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial obstruction, tiotropium bromide.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 1:32–34.

Mykola M. Ostrovskyy

Ivano-Frankivsk National Medical University

Head of Chair of Phthisiology and Pulmonology with courses of occupational diseases

MD, professor

117a/1, Chornovola str., Ivano-Frankivsk, 76005, Ukraine

Tel.: 380679796690, fax: 380342712062, dr.ostrovskiy@rambler.ru

Вивчення особливостей розвитку та прогресування соціально важливих захворювань останніми роками набуває пріоритетного значення. Варто зауважити, що серед захворювань бронхолегеневої системи така патологія, як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), займає одне з перших місць. За останні десятиліття тютюнопаління, незадовільні соціально-побутові умови, зростання кількості осіб із генетичною детермінацією патології органів дихання і забруднення атмосфери викидами автотранспорту та промисловості зі зниженням бар'єрної функції слизових оболонок дихальної системи та порушенням механізму імунного захисту сприяли лавиноподібному збільшенню числа випадків ХОЗЛ. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), смертність від ХОЗЛ зростає в усьому світі, і очікується, що до 2020 року вона досягне 6 мільйонів осіб в рік, ставши в структурі причин смертності в один ряд з такими захворюваннями, як ІХС, травми в результаті дорожньо-транспортних пригод та захворювань судин головного мозку [1].

ХОЗЛ — одна з основних проблем охорони здоров'я, в першу чергу внаслідок його широкого розповсюдження серед працездатного населення, постійного неухильного прогресування, частого поєднання з іншою патологією легень і обтяжливого впливу на інші супутні захворювання. Для світової спільноти ХОЗЛ є тяжким соціальним і економічним тягарем. Так, за словами академіка НАМН України,

професора Фещенка Ю.І., фінансові втрати від ХОЗЛ в Україні ніхто не рахував, проте, наприклад, в США цей показник сягає 780 млн. доларів на рік.

Основним патологічним синдромом при ХОЗЛ є бронхообструкція, що характеризується обмеженням повітряного потоку при диханні і оцінюється хворим як задишка. Крім суб'єктивних ознак (задишка, відчуття стиснення в грудях), бронхообструкція оцінюється за даними спірометрії, для якої характерно зниження швидкісних показників (об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), та пікова швидкість видиху (ПШВ)). Проте, найбільш раннім проявом бронхообструкції, навіть при високому ОФВ₁ є зниження ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70 %.

Відомо, що бронхообструкція під час хронічної патології органів дихання включає функціональні (зворотні) та органічні (незворотні) компоненти [2]. Якщо перші (бронхоспазм, набряк слизової оболонки бронхів та гіперсекреція слизу) можуть піддаватися зворотному розвитку під впливом лікування, то другі (перибронхіальний фіброз та емфізема легень) визначаються вираженими змінами структури тканин і не зникають спонтанно або в результаті терапії.

Медикаментозна терапія ХОЗЛ призначена для попередження та контролю симптомів, зменшення частоти і тяжкості загострень, покращання стану здоров'я і переносимості фізичного навантаження та якості життя хворого. Найбільш ефективним шляхом введення лікарських засобів є інгаляційний завдяки безпосередньому надходженню препаратів у бронхи і швидкість їх дії. При цьому створюються високі концентрації медикаментів в

дихальних шляхах, а в крові є незначними. При проведенні базового лікування слід дотримуватись наступних принципів:

- регулярність і сталість базової терапії;
- поступове нарощування інтенсивності лікування в залежності від ступеня тяжкості перебігу та стадії захворювання;
- необхідність регулярного моніторингу індивідуальної відповіді на лікування.

Підвищена резистентність дихальних шляхів внаслідок спазму гладкої мускулатури є однією з провідних причин розвитку і наростання симптомів ХОЗЛ, у зв'язку з цим ліквідація бронхообструкції при ХОЗЛ відбувається за допомогою впливу на зворотній її компонент. Незважаючи на відмінності механізму дії різних бронходилататорів, головною їх властивістю є здатність усувати спазм непосмугованих м'язів бронхів і полегшувати проходження повітря в легенях. На сьогодні лікування ХОЗЛ відбувається з використанням переважно трьох груп сучасних препаратів — холінолітиків, β_2 -агоністів та інгалаційних ГКС.

Ураховуючи твердження видатного вченого сучасності Р. J. Barnes про те, що «ХОЗЛ — захворювання, за якого підвищений холінергічний тонус є чи не єдиним зворотним компонентом», лікарям-практикам слід завжди пам'ятати про наявність у медичному арсеналі холінолітиків, які здатні контролювати перебіг цього захворювання, знижувати частоту і вираженість загострень. Одним із найефективніших холінолітиків і з тих, що присутні в усіх рекомендаціях для тривалого лікування хворих на ХОЗЛ, є тіотропію бромід. Власне, завдяки тіотропію броміду — група пролонгованих холінолітиків і потрапила у всі накази та керівництва у світовому масштабі.

Суттєвою перевагою даної групи препаратів є відсутність кардіотоксичного ефекту, що дає можливість застосовувати їх у пацієнтів з циркуляторними та серцевими порушеннями, що, як правило, зустрічаються при даній недозі. Крім того, чутливість М-холінорецепторів бронхів не зменшується з віком, а це є особливо важливим, оскільки надає можливість застосовувати холінолітики у хворих похилого та старечого віку. Характерні особливості препарату тіотропію броміду забезпечують використання його при широкому спектрі бронхолегеневої патології, а простота та доступність інгалаційного пристрою дозволяє даному середнику посідати

особливе місце в пульмонологічній практиці.

У дихальних шляхах людини парасимпатична нервова система представлена гілками блукаючого нерва, що супроводжують бронхіальне дерево на всьому його протязі (рис.1). Саме вагусний бронхомоторний тонус стратегічно визначає стан гладеньких м'язів дихальних шляхів, а отже, є важливим чинником, що визначає просвіт дихальних шляхів [3]. Холінергічна інервація найпоширеніша на рівні бронхів великого і середнього калібру і меншою мірою — на рівні периферійних бронхів. Ендогенним нейротрансмітером холінергічних нервових закінчень є ацетилхолін, дія якого опосередковується через нікотинові та мускаринові холінергічні рецептори.

Мускаринові рецептори містяться переважно на ефекторних клітинах, які отримують інервацію від постгангліонарних парасимпатичних нервів. Відомо як мінімум 5 підтипів мускаринових рецепторів [3]. М1-рецептори розташовані в перибронхіальних гангліях, стимуляція їх полегшує передачу сигналу від пре- до постсинаптичних волокон. М2-рецептори локалізовані на постгангліонарних нервових волокнах, а М3-рецептори містяться на клітинах-ефекторах (гладенькі м'язи, секреторні клітини). Через М1- і М3-рецептори реалізується бронхоконстрикторний ефект парасимпатичної нервової системи, а також стимуляція секреції трахеобронхіальних залоз.

Таким чином, більшість вітчизняних та зарубіжних вчених є прихильниками думки, що ідеальний антихолінергічний препарат повинен інгібувати як М1-, так і М3-рецептори. До таких лікарських середників станом на сьогодні відноситься тіотропію бромід, холіноблокуюча дія якого приблизно в 10 разів перевершує таку в його попередника — іпратропію броміду.

Особливої уваги, на наш погляд, заслуговують дані стосовно впливу лікування з використанням пролонгованого М-холінолітика тіотропію на частоту загострень хронічного обструктивного захворювання легень, які розцінюються як ускладнення перебігу патології. Дослідження UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) засвідчило, що тіотропію продовжує період ремісії в середньому до 4,1 міс ($p < 0,001$), суттєво зменшує кількість випадків загострення хвороби у перерахунку на пацієнто-роки. Крім того, це ж дослідження продемонструвало значне покращання якості життя після

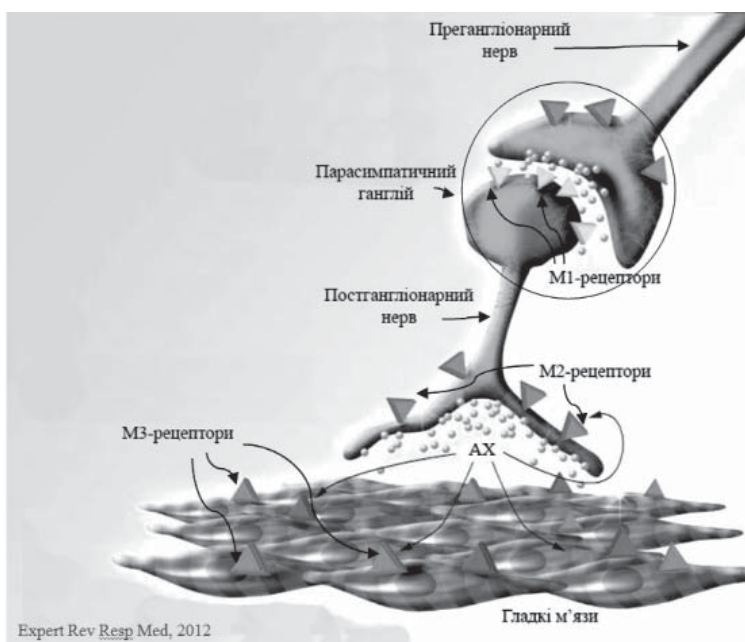


Рис. 1. Локалізація різних підтипів мускаринових рецепторів (адаптовано за Р. J. Barnes, Expert Rev Resp Med, 2012).

чотирьох років спостережень за даними опитувальника св. Георгія — на 3,63 бали [4].

Згідно із даними публікацій М. Decramer та співав. (2008), використання тіотропію паралельно із використанням інших бронхолітиків та інгаляційних глюкокортикостероїдів забезпечує подальше достовірне зниження загострень на 14 % та подовжує час до виникнення першого загострення до 16,7 місяців проти 12,5 місяців в групі контролю [5]. Крім того, тіотропієм значно зменшує ризик загострення хвороби з подальшою госпіталізацією. За результатами дослідження UPLIFT, тіотропієм (Спірива®) під час лікування пацієнтів із ХОЗЛ продемонстрував покращену ефективність у функції легень та безпечність тривалого застосування [6]. UPLIFT — це одне з наймасштабніших досліджень з вивчення ХОЗЛ, в якому взяли участь 5993 хворих ХОЗЛ із 37 країн світу. Протягом 4 років пацієнти, які застосовували тіотропієм, повідомляли про покращання якості свого життя порівняно з початком дослідження. За період лікування у групі, пацієнти якої застосовували тіотропієм, було зареєстровано зменшення ризику смерті на 16 %. Встановлено позитивний вплив лікування тіотропієм на виживання навіть після того, коли до аналізу було включено випадки смерті, зареєстровані після припинення вживання препарату.

У масштабному однорічному дослідженні РОЕТ-COPD проводили порівняння довгострокової ефективності тіотропію та салметеролу, основною метою якого було оцінити профілактичний ефект препаратів щодо загострень у пацієнтів з ХОЗЛ. Результати дослідження продемонстрували, що лікування тіотропієм у порівнянні з салметеролом обумовлювало більш тривалий період до будь-якого першого загострення (187 днів у порівнянні з 145), а також збільшення часу до першого тяжко-

го загострення зі зниженням ризику на 28 %. Крім того, тіотропієм також знижував кількість тяжких загострень в рік на 27 % [7].

Цікавим є ретроспективне дослідження з використанням бази даних Національної служби охорони здоров'я Шотландії, котре продемонструвало, що використання тіотропію в комбінації з інгаляційними кортикостероїдами та β_2 -агоністами тривалої дії забезпечило зниження рівня смертності від усіх причин на 35 %, зниження частоти госпіталізацій на 15 % і зменшення застосування пероральних кортикостероїдів на 29 % у порівнянні з подвійною терапією інгаляційними кортикостероїдами та β_2 -агоністами тривалої дії [8].

Холінолітичні препарати, виступаючи конкурентними антагоністами ацетилхоліну, блокують мускаринові рецептори в бронхах, попереджають та пригнічують бронхообструкцію, викликану підвищенням тону блукаючого нерва [9]. Крім того, селективні М-холінолітики володіють властивістю блокувати рефлекторний бронхоспазм, який виникає як наслідок дії подразнюючих речовин (пил, смоли і т. д.) і зменшують гіперсекрецію слизу бронхіальними залозами [10]. Роботи багатьох відомих науковців сучасності свідчать про те, що холінолітики володіють деякими протизапальними властивостями. Плейотропність фармакодинамічних та фармакокінетичних ефектів тіотропію броміду сприяють: зменшенню ознак запалення дихальних шляхів та колонізації їх патогенними мікроорганізмами; покращанню бронхіальної прохідності; зниженню секреції слизу слизовими залозами і келихоподібними клітинами [11].

Всі вищеперераховані дані власне й аргументують призначення тіотропію броміду до першої лінії лікування хронічного обструктивного захворювання легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пронина, Е. Ю. Вершина айсберга: епидемиологія ХОЗЛ (обзор литературы) [Текст] / Е. Ю. Пронина // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — № 3. — С. 18–23.
2. Bousquet, J. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling [Text] / J. Bousquet, P. K. Jeffery, W. W. Busse et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161. — P. 1720–1745.
3. Barnes, P. J. Distribution of Receptor Targets in the Lung [Text] / P. J. Barnes // *The Proceedings of the American Thoracic Society.* — 2004. — № 1. — P. 345–351.
4. Halpin, D. Effectiveness of tiotropium in low-risk patients according to new GOLD severity grading [Text] / D. Halpin // 22nd Ann. Cong. of the European Respiratory Society (ERS), Vienna, 1–5 Sep. 2012. — *Eur. Respir. J.* — 2012. — Vol. 40. — Suppl. 56. — 392s.
5. Decramer, M. Clinical Trial Design Considerations in Assessing Long-Term Functional Impacts of Tiotropium in COPD. The UPLIFT Trial [Text] / M. Decramer, B. Celli, D. P. Tashkin et al. // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P. 742–750.
6. Tashkin, D. P. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. P. Tashkin et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359(15). — P. 1543–1554.
7. Vogelmeier, C. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD [Text] / C. Vogelmeier et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364 (12). — P. 1093–1103.
8. Short, P. M. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonist therapy in COPD [Text] / P. M. Short et al. // *Chest.* — 2012. — Vol. 141 (1). — P. 81–86.
9. Cazzola, M. From large clinical trials to management of COPD in the real world [Text] / M. Cazzola // *Ther. Adv. Respir. Dis.* — 2009. — Vol. 3. — P. 39–46.
10. Vincken, W. Bronchodilator treatment of stable COPD: long-acting anticholinergics [Text] / W. Vincken // *Eur. Respir. Rev.* — 2005. — Vol. 94. — P. 23–31.
11. Powrie, D. I. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD [Text] / D. I. Powrie, T. M. Wilkinson, G. C. Donaldson [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 30. — P. 472–478.

REFERENCES

1. Pronina YeYu. *Vershina aysberga: epidemiologiya KHOBL (obzor literatury)* (Tip of the iceberg: the epidemiology of COPD (review)). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2011;No 3:18–23.
2. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:1720–1745.
3. Barnes PJ. Distribution of Receptor Targets in the Lung. *The Proceedings of the American Thoracic Society.* 2004;1:345–351.
4. Halpin D. Effectiveness of tiotropium in low-risk patients according to new GOLD severity grading. 22nd Ann. Cong. of the European Respiratory Society (ERS), Vienna, 1–5 Sep. 2012. *Eur. Respir. J.* 2012;40(56):392s.
5. Decramer M, Celli B, Tashkin DP, et al. Clinical Trial Design Considerations in Assessing Long-Term Functional Impacts of Tiotropium in COPD. The UPLIFT Trial. *Eur. Respir. J.* 2008;31:742–750.
6. Tashkin DP, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(15):1543–1554.
7. Vogelmeier C, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(12):1093–1103.
8. Short PM, et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonist therapy in COPD. *Chest.* 2012;141(1):81–86.
9. Cazzola M. From large clinical trials to management of COPD in the real world. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009;3:39–46.
10. Vincken W. Bronchodilator treatment of stable COPD: long-acting anticholinergics. *Eur. Respir. Rev.* 2005;94:23–31.
11. Powrie DI, Wilkinson TM, Donaldson GC, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007;30:472–478.