

Полимодалные эффекты тиотропия бромид в терапии хронической обструктивной болезни легких

Н.А.Кузубова, Е.С.Лебедева, О.Н.Титова

НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Резюме

М-холинолитик длительного действия тиотропия бромид относится к лекарственным средствам первого выбора для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Высокая эффективность тиотропия бромид в лечении больных ХОБЛ основана не только на блокировании парасимпатической холинергической бронхоконстрикции, но связана с его полимодалными эффектами не-нейрональной природы. По результатам исследований последних лет доказана полимодалность тиотропия бромид, обусловленная его влиянием на М-рецептор-опосредованные внутриклеточные сигнальные системы, участвующие в регуляции клеточно-молекулярных взаимодействий, вовлеченных в процессы воспаления, пролиферации и ремоделинга легочных структур. Противовоспалительный, антипролиферативный, антиремоделирующий, противовирусный, антиоксидантный эффекты тиотропия бромид в сочетании с новым усовершенствованным устройством для его доставки (Респимат) определяют его преимущества перед другими длительно действующими антихолинергическими препаратами и делают терапию пациентов с ХОБЛ более эффективной и безопасной.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тиотропия бромид, мускариновый рецептор, ацетилхолин, ванилоидный рецептор, воспаление, ремоделинг.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-613-621

Multiple effects of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease

N.A.Kuzubova, E.S.Lebedeva, O.N.Titova

Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 12, Rentgena str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

Summary

Tiotropium is a long-acting anticholinergic drug and the first-line therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). High efficacy of tiotropium in COPD is based not only on inhibition of parasympathetic cholinergic bronchoconstriction, but also is associated with multiple non-neuronal effects. Recent studies demonstrated polymodality of tiotropium due to influence on M-receptor-mediated intracellular signaling pathways participating in regulation of cell-molecular interactions involved in inflammation, proliferation, and remodeling of pulmonary structures. Anti-inflammatory, anti-proliferative, anti-remodeling, antiviral, and antioxidant effects of tiotropium delivered via the new improved device Respimat determine advantages of this drug over other long-acting anticholinergics and increase efficacy and safety of therapy in patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, muscarinic receptor, acetylcholine, vanilloid receptor, inflammation, remodeling.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы, приводящее к тяжелой инвалидизации и преждевременной смерти, характеризующееся прогрессирующей, частично обратимой бронхиальной обструкцией [1]. Патофизиологической основой нарушений бронхиальной проходимости является персистирующее воспаление в ответ на длительную ингаляционную экспозицию раздражителей (табачного дыма, поллютантов, взвешенных частиц), вследствие чего происходит ремоделирование легочной ткани [1]. Обратимые звенья патофизиологических процессов при ХОБЛ представлены воспалением, отеком, бронхоспазмом, гиперсекрецией слизи, мукоцилиарной недостаточностью, необратимые — эмфиземой, структурной перестройкой стенок бронхов и легочных сосудов. Все эти процессы в той или иной степени способствуют нарушению бронхиальной проходимости, доминирующим нейрогенным механизмом регуляции которой является парасимпатическая холинергическая иннервация. Сеть пара-

симпатических волокон пронизывает стенки дыхательных путей, управляя тонусом гладкой мускулатуры и слизеобразующей функцией подслизистых желез и бокаловидных клеток. Холинергическая иннервация наиболее распространена в бронхах крупного и среднего калибра и в меньшей степени — на уровне периферических бронхов.

Ацетилхолин (АцХ) и мускариновые холинорецепторы. Эндогенным нейротрансмиттером холинергических нервных окончаний блуждающего нерва является АцХ, действие которого опосредуется через никотиновые и мускариновые (М) рецепторы по аутокринному / паракринному механизму [2]. М-рецепторы находятся преимущественно на эффекторных клетках, иннервируемых постганглионарными парасимпатическими нервными волокнами. В легких человека экспрессированы 3 из 5 известных подтипа мускариновых (М) рецепторов (рис. 1).

М₁-рецепторами перибронхиальных парасимпатических ганглиев контролируется нейротрансмиссия, в эпителиоцитах регулируется секреция элект-

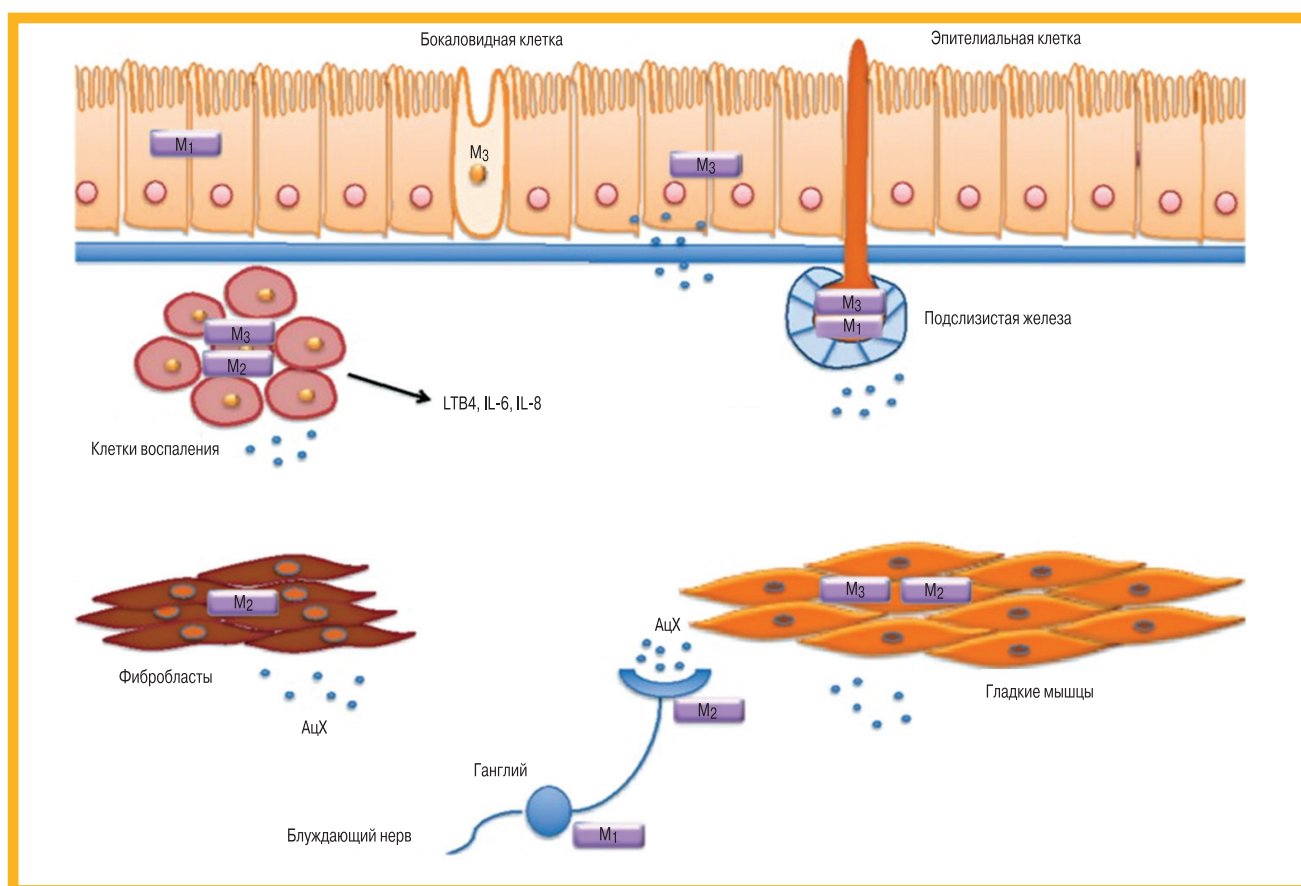


Рис. 1. Схема локализации М-рецепторов в стенке бронхов [4]

Примечание: LTB4 — лейкотриен В4; IL — интерлейкин.

Figure 1. Muscarinic (M) receptors localization in the bronchial wall [4]

ролитов и воды. М₁-рецепторы обнаружены также на клетках воспаления — макрофагах, Т-лимфоцитах, эозинофилах, тучных клетках. М₂-рецепторы представлены на окончаниях постганглионарных нервных волокон, гладких мышцах и фибробластах [3]. М₃-рецепторы экспрессируются клетками воспаления, гладкомышечными (ГМК), секреторными и эпителиальными клетками [4]. Активация М₁- и М₃-рецепторов природным лигандом АцХ и его аналогами стимулирует секрецию трахеобронхиальных желез и вызывает бронхоконстрикцию. При активации М₂-ауторецепторов по механизму обратной связи подавляется высвобождение АцХ из холинергических волокон, ограничивая бронхоконстрикторный эффект парасимпатической стимуляции. Плотность М₃-холинорецепторов максимальна в бронхах и снижается в паренхиме легких [5].

Поскольку парасимпатикотония является ведущим механизмом бронхиальной обструкции при ХОБЛ, то основополагающим направлением терапии этого заболевания является назначение длительно действующих ингаляционных антихолинергических препаратов — М-холинолитиков. Эти препараты относятся к лекарственным средствам первого выбора для пациентов групп В, С, D (GOLD) и является альтернативой для пациентов группы А [1]. К числу наиболее перспективных и востребованных представителей длительно действующих антихолинергических препаратов относится тиотропия бромид

(Спирива®). Тиотропий обладает кинетической селективностью в отношении М-рецепторов, диссоциируя от М₁- и М₃-рецепторов ГМК и подслизистых желез в десятки раз медленнее, чем от М₂-рецепторов, что позволяет использовать препарат 1 раз в сутки. Доказано, что холиноблолирующее действие тиотропия бромид примерно в 10 раз превосходит таковое ипратропия бромид и является дозозависимым: например, при ингаляции 40 мкг лекарственного средства оно достигает 48 ч [6].

Клиническая эффективность тиотропия. При длительном применении тиотропия бромид стабильно сокращается феномен легочной гиперинфляции у больных ХОБЛ и как следствие, уменьшается одышка и повышению физической работоспособности [7, 8]. Положительное влияние тиотропия бромид на течение ХОБЛ не ограничивается бронходилатацией и улучшением функции внешнего дыхания (уменьшение остаточной емкости легких, увеличение дыхательного объема, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), диффузионной способности легких) [9]. При использовании тиотропия бромид уменьшается частота обострений ХОБЛ, замедляется прогрессирование заболевания [10], на 12–16 % снижается показатель летальности больных ХОБЛ от любых причин, в т. ч. сердечно-сосудистых [11, 12]. Механизмы снижения риска смертности больных ХОБЛ от сердечно-сосудистых причин в условиях длительной терапии тиотропия бромидом могут

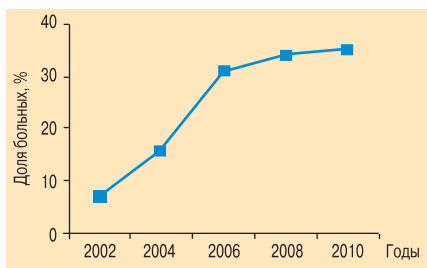


Рис. 2. Доля больных ХОБЛ, получающих тиотропия бромид [14]
Figure 2. Proportion of COPD patients treated with tiotropium bromide [14]

быть связаны с уменьшением гиперинфляции легких и, как следствие, улучшением диастолической функции левого желудочка [12]. Уменьшение эндотелиальной дисфункции при лечении этим препаратом [13] также может опосредовать сердечно-сосудистую безопасность. Безупречная доказательная база и высокая клиническая эффективность, с которой постоянно сталкиваются врачи в повседневной практической деятельности, способствуют увеличению год от года числа больных ХОБЛ, получающих Спириву (рис. 2).

Широкий спектр эффективного влияния терапии тиотропия бромидом на течение и прогноз ХОБЛ, качество жизни и физическую работоспособность пациентов обусловлен полимодальностью его эффектов, к которым наряду с бронходилатацией следует отнести противовоспалительный, антипролиферативный и антире моделирующий эффекты [15]. Полимодальность тиотропия бромида может быть обусловлена широким представительством М-рецепторов практически на всех типах клеток и их участием в регуляции различных внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, клеточную пролиферацию, апоптоз и другие патофизиологические процессы.

Ненейрональная холинергическая система и противовоспалительный эффект тиотропия бромида. АцХ в дыхательных путях имеет не только вагусное происхождение, но и продуцируется ненейрональными клетками, включая клетки эпителия и воспаления [16]. Исследованиями последних лет установлено, что АцХ проявляет провоспалительное, пролиферативное и профибротическое действие, в которое могут быть вовлечены мускариновые рецепторы на мезенхимальных, эпителиальных и воспалительных клетках [17]. Высказано предположение, что ненейрональная холинергическая система играет регуляторную роль в легочном воспалении, а М-рецепторы экспрессируются независимо от холинергической иннервации [15]. АцХ является не просто нейротрансмиттером, он может модифицировать фенотип и функцию клеток дыхательных путей, включая эпителиальные, эндотелиальные, мезенхимальные (ГМК и фибробласты) и иммунные клетки, такие как мононуклеарные лейкоциты [2], моноциты и макрофаги [18], обеспечивая тем самым работу т. н. иммунных синапсов. Ненейрональный АцХ, выделяемый эпителием дыхательных путей, может участвовать в сокращении гладких мышц бронхов [19]. Кроме того, АцХ (нейрональный и ненейрональный) может модулировать воспалительный процесс и ремоделирование бронхолегочных структур [20]. По

результатам исследования участия ненейрональной холинергической системы в контроле выработки цитокинов линией альвеолярных эпителиальных клеток человека A549 показано, что индуцированная фактором некроза опухоли- α (TNF- α) секреция интерлейкина-8 (IL-8) подавлялась антагонистом М-рецепторов тиотропия бромидом [21]. Таким образом, тиотропия бромид может блокировать провоспалительные механизмы, запущенные эндогенным, ненейрональным АцХ. Повышенное присутствие М₃-рецепторов было выявлено на лейкоцитах мокроты больных ХОБЛ, а при добавлении АцХ к культуре клеток усиливался хемотаксис нейтрофилов и повышалась продукция мощного провоспалительного медиатора лейкотриена В₄ (LTB₄) [22]. Это дает основание предполагать наличие связи между рецептор-опосредованными эффектами АцХ, ростом продукции лейкотриенов и индукцией воспалительного фенотипа лейкоцитов.

В данном исследовании, выполненном на лейкоцитах крови больных ХОБЛ, выявлена достоверная положительная корреляционная связь между экспрессией генов М₃-холинорецепторов (CHRM3) и циклооксигеназы-2 ($r = 0,631$; $n = 72$; $p < 0,0001$) [23]. Показано снижение уровней мРНК CHRM3 в лейкоцитах крови на фоне холинолитической терапии после завершения эпизода обострения ХОБЛ. При этом выявлена обратная корреляционная связь между значением ОФВ₁ и уровнем экспрессии CHRM3, что может отражать специфический бронходилатационный эффект тиотропия бромида у больных ХОБЛ, а также взаимосвязь активности лейкоцитарных М₃-холинорецепторов и степени регрессии обостренного заболевания (рис. 3).

Среди популяций лимфоцитов, участвующих в патогенезе ХОБЛ, важная роль отводится Th17-клеткам, что подтверждается высоким уровнем IL-17А в сыворотке и мокроте больных ХОБЛ, а также повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте [24]. Установлено, что эти лимфоциты способны реагировать на воздействие АцХ. В исследовании

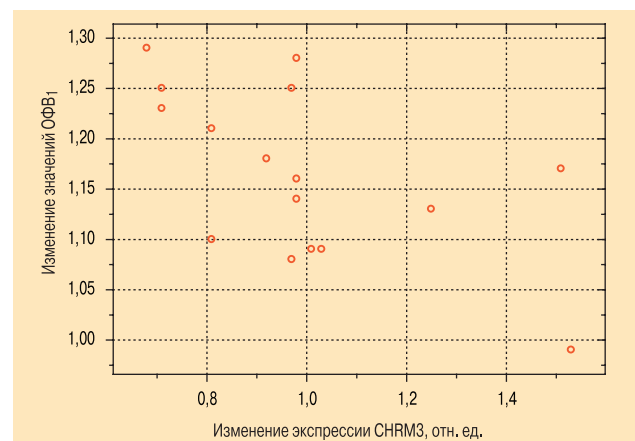


Рис. 3. Зависимость между изменениями значений ОФВ₁ и величинами экспрессии мРНК CHRM3 после курса холинолитической терапии ($r = -0,662$; $n = 16$; $p = 0,003$ по критерию Спирмена)
Figure 3. A relationship between FEV₁ change and mRNA CHRM3 expression after treatment with anticholinergic drugs ($r = -0.662$; $n = 16$; $p = 0.003$ according to Spearman's test)

in vitro показано, что число периферических лимфоцитов, коэкспрессирующих АцХ-IL17А и АцХ-IL22, было значительно выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курильщиками и здоровыми лицами [25]. При инкубации с тиотропия бромидом доля клеток, экспрессирующих АцХ, существенно снижалась. АцХ способствует росту популяции Th17-клеток при системном воспалении у больных ХОБЛ.

Важной клеточной популяцией, несущей холинорецепторы, являются моноциты и макрофаги. А.Коарай *et al.* [18] определена экспрессия М-холинорецепторов в моноцитах крови, легочных и альвеолярных макрофагах, полученных от некурящих, курильщиков и больных ХОБЛ, при использовании полимеразной цепной реакции в реальном времени и иммуноцитохимических методов. Все клетки моноцитарно-макрофагального ряда экспрессировали мРНК компонентов ненейрональной холинергической системы, при этом легочные и альвеолярные макрофаги экспрессировали самые высокие уровни мРНК М₃-рецепторов. Их стимуляция аналогом АцХ карбахолом приводила к секреции LTB₄, которая блокировалась под действием антагониста М₃-рецепторов [18].

В модельной системе рекомбинантных клеток U2OS активация М₃-рецепторов агонистом карбахолом сопровождалась увеличением экспрессии IL-8, которое полностью устранялось введением тиотропия бромида [26]. S.Kolahian *et al.* [27] в опытах на кошках с индуцированным ингаляцией табачного дыма воспалительным процессом в легких показано, что при применении тиотропия бромида снижалось содержание IL-8 в бронхоальвеолярной жидкости. Также отмечено снижение общего содержания клеток воспаления в бронхоальвеолярной жидкости и концентрации таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, TNF- α , моноцитарный хемотаксический протеин-1, уменьшение периваскулярной и перибронхиальной инфильтрации, нормализация показателей пероксидации липидов и восстановление общего антиоксидантного статуса. В исследованиях *in vitro* при использовании тиотропия бромида на 70 % подавлялась секреция альвеолярными макрофагами человека хемотаксически активных медиаторов (преимущественно LTB₄), стимулируемая инкубацией с АцХ [28]. Супернатант альвеолярных макрофагов, стимулированных липополисахаридом (ЛПС), вызывал миграцию нейтрофилов, которая дозозависимо снижалась при добавлении тиотропия бромида [29]. При блокировании М-рецепторов тиотропия бромидом уменьшалось выделение TNF- α на 19 %, а активных форм кислорода макрофагами, стимулированными ЛПС и карбахолом, — на 36 и 46 % соответственно, при этом клеточное воспаление ослабевало [29]. У пациентов, страдающих ХОБЛ, после 4-недельного курса формотерола или тиотропия бромида сравнивалась противовоспалительная эффективность этих лекарственных средств по уровню снижения продукции супероксидного аниона и LTB₄ нейтрофилами периферической крови больных ХОБЛ: лучший профиль противовос-

палительной активности показал тиотропия бромид [30].

Течение ХОБЛ осложняется частыми эпизодами обострений, причиной которых нередко становится риновирусная (РВ) инфекция. M.Yamaya *et al.* [31] изучалось влияние тиотропия бромида на РВ-индуцированное воспаление. Инфицирование РВ типа 14 эпителиоцитов трахеи человека вызывало рост титра вируса и увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-6) в супернатанте и РНК вируса в клетках. При добавлении тиотропия бромида эти эффекты устранялись, снижалась чувствительность эпителиоцитов к вирусу, уменьшалась экспрессия молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и рецептора к РВ14, а также количество клеточных кислых эндосом, с помощью которых вирусная РНК проникает в цитоплазму.

Внутриклеточные сигнальные пути, опосредующие противовоспалительные эффекты тиотропия бромида. Мускариновые холинорецепторы относятся к классу метаботропных рецепторов, осуществляющих передачу сигнала через G-белки и систему вторичных мессенджеров. Связываясь с широким спектром G-белков, они модулируют различные пути внутриклеточной передачи сигнала, включающие стимуляцию фосфолипаз С, А2 и D, деградацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), продукцию циклического гуанозинмонофосфата, ослабление синтеза цАМФ и регулирование нескольких ионных каналов [32]. Противовоспалительный эффект блокирования М₃-рецепторов тиотропия бромида реализуется посредством митоген-активируемых протеинкиназных (МАРК) сигнальных путей (экстраклеточной сигнал-регулируемой киназы, ERK1 / 2, p38) и NF- κ B-сигналинга [21, 26, 33]. I.Suzaki *et al.* [34] изучены возможные механизмы ингибирующего эффекта тиотропия бромида на стимулированную ЛПС продукцию IL-8 бронхиальными эпителиоцитами и легочными фибробластами человека. При взаимодействии ЛПС с клетками-мишенями образуется комплекс с мембранным Toll-подобным рецептором (TLR4), сигнал от которого передается через МАРК-сигнальные пути к ядерным факторам транскрипции. После этого развивается клеточный ответ, характеризующийся увеличением генерации активных форм кислорода, факторов адгезии, синтезом провоспалительных цитокинов. Ингибируя активацию сигнальных путей NF- κ B, ERK1 / 2 и цитозольной тирозинкиназы Рук2, при использовании тиотропия бромида подавлялась экспрессия мРНК IL-8, снижая тем самым уровень нейтрофильного воспаления [34], а также блокировалась индуцированная АцХ секреция LTB₄ эпителиоцитами бронхов человека [35]. В культуре клеток бронхиального эпителия человека при приеме тиотропия бромида снижался оксидативный / нитрозативный стресс, вызванный АцХ или супернатантом мокроты больных ХОБЛ и инициированный через активацию STAT-1 сигнального пути [36].

При добавлении тиотропия бромида к терапии пациентов с ХОБЛ, получавших только формотерол,

существенно улучшались показатели легочной функции (ОФВ₁, легочные объемы, диффузионная способность легких) не только за счет нейронального эффекта, но и благодаря влиянию на гистоновую сигнальную систему и увеличение экспрессии индуцибельной NO-синтазы [37]. В цитозольной и ядерной фракциях клеток, изолированных из мокроты пациентов с ХОБЛ, *A. Holownia et al.* [38] оценена активность 2 важных элементов внутриклеточного сигналинга, участвующих в регуляции воспаления — рецептор-активатора пролиферации пероксисом- γ (PPAR- γ), проявляющего противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, и транскрипционного фактора CREB, увеличивающего ацетилирование гистонов и транскрипционную активацию хроматина. При дополнении к терапии формотеролом тиотропия бромида ядерная экспрессия PPAR- γ возрастала до 180 %, а уровни CREB в цитозоле и ядрах снижались на 30 %. Механизм терапевтической эффективности тиотропия бромида связан не только со стойким улучшением дыхательной функции и сниженной гиперинфляцией, но и с противовоспалительным действием препарата, опосредованном активацией PPAR- γ и торможением CREB-сигналинга [38].

Антиремоделирующий эффект тиотропия бромида. Основными структурными аномалиями бронхолегочного аппарата при ХОБЛ, формирующими необратимый компонент обструктивных нарушений, являются ремоделирование дыхательных путей, эмфизема и сосудистое ремоделирование, ведущее к развитию легочной гипертензии. Нейрональный и ненейрональный АцХ и М-холинорецепторы играют существенно более важную роль в процессе ремоделинга дыхательных путей и патофизиологии обструктивных заболеваний легких, чем считалось ранее [16, 20, 39]. АцХ регулирует пролиферативные и профибротические реакции эпителия бронхов по ауто-, паракринному механизму [20]. Стимуляция М-рецепторов способствует пролиферации ГМК и фибробластов, усиливая продукцию этими клетками цитокинов, хемокинов и экстраклеточного мат-

рикса, что обуславливает гладкомышечный рост, фиброз и воспаление. Все более очевидно, что ГМК стенки бронхов являются мультипотентными, способными обратимо принимать гиперконтрактивный, пролиферативный и синтетический фенотипы, которые находятся под контролем М-рецепторов и избирательно вовлекаются в бронхоконстрикцию, ремоделирование дыхательных путей и воспаление [16]. Эпителиоциты бронхов больных ХОБЛ отличаются высокой экспрессией гена муцин-5АС [20]. На модели ЛПС-индуцированной ХОБЛ у морских свинок продемонстрированы антиремоделирующие эффекты тиотропия бромида, включающие подавление гипертрофии слизистых желез и бокаловидных клеток, снижение экспрессии муцин-5АС, отложения коллагена в интерстиции и мускуляризации микрососудов без влияния на эмфизему [40]. При добавлении тиотропия бромида снижается проявление метаплазии бокаловидных клеток, индуцированной нейтрофильной эластазой у мышей [41], ингибируются ремоделинг гладкой мускулатуры бронхов и экспрессия контрактильных белков у морских свинок [42].

В процессе формирования и прогрессирования ремоделинга легочной ткани критическая роль принадлежит экстраклеточным ферментам — матричным металлопротеиназам (MMPs). М-рецепторы влияют на гомеостаз гликозаминогликанов и MMPs, по этой причине эти молекулы могут быть мишенью противовоспалительного и антиремоделирующего эффекта мускариновых ингибиторов. Повышенный уровень MMP-1, -2, -9 обнаружен в мокроте и паренхиме легких больных ХОБЛ [20]. *K. Asano et al.* [43] выявлен ингибирующий эффект тиотропия бромида на продукцию MMP-1, -2 легочными фибробластами, вызванную TGF- β -стимуляцией, при отсутствии влияния на тканевые ингибиторы MMPs. Тиотропия бромид подавлял экспрессию мРНК MMPs, блокируя активацию сигнальных путей Smad, ERK1 / 2 и c-Jun N-терминальной киназы [43]. Существующие на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что М-холино-

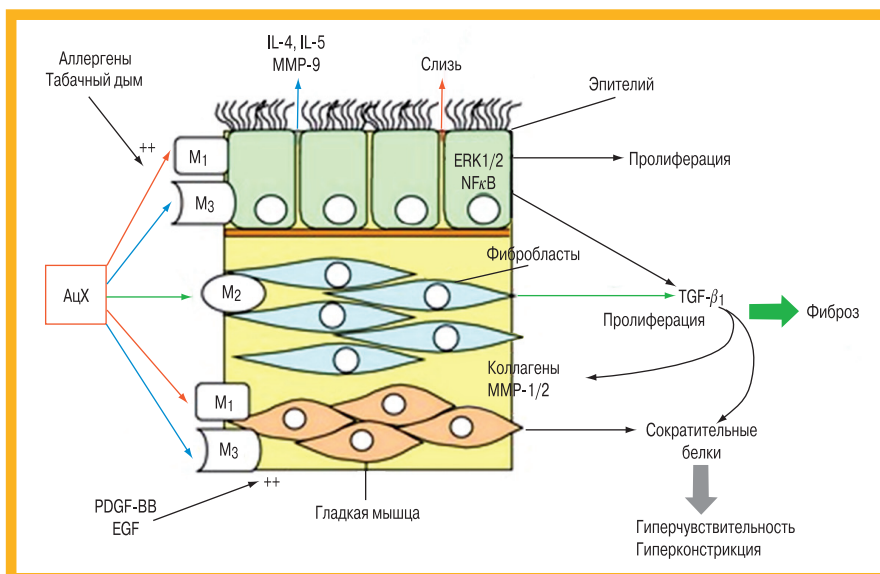


Рис. 4. Специфические эффекты мускариновых рецепторов на ремоделирование стенки бронхов [15]

Примечание: TGF- β 1 — трансформирующий фактор роста- β 1; PDGF-BB — тромбоцитарный фактор роста; EGF — эпидермальный фактор роста; ERK1 / 2 и NF- κ B — внутриклеточные сигнальные системы.

Figure 4. Specific effects of muscarinic (M) receptors on bronchial wall remodeling [15]

рецепторы опосредуют экспрессию MMPs при обструктивных заболеваниях легких. Специфические эффекты М-холинорецепторов на процесс ремоделирования стенки дыхательных путей представлены на рис. 4 [15].

Нейрональные эффекты тиотропия бромида, опосредованные мускариновыми и ванилоидными рецепторами. Аfferентная (сенсорная) иннервация легких представлена ирритантными рецепторами и свободными окончаниями капсаицин-чувствительных С-волокон. Активация этих рецепторов может вызывать рефлекторное повышение активности парасимпатической нервной системы, провоцируя бронхоконстрикцию. При высвобождении АцХ в этих участках через стимуляцию М-рецепторов сокращаются гладкие мышцы бронхов и повышается секреция подслизистыми железами. Н.А.Кузубовой и соавт. [44] на модели ХОБЛ, создаваемой у крыс путем 60-дневного воздействия диоксида азота, изучался эффект применения в течение 1 мес. различных вариантов противовоспалительной и бронходилатационной терапии на сократительную активность препаратов бронхов, вызванную стимуляцией нервов или мышцы. В отличие от монотерапии глюкокортикоидом беклометазоном при использовании тиотропия бромида улучшалось функциональное состояние гладкомышечного аппарата бронхов и пол-

ностью восстанавливалась сократительная активность стенки бронха. Помимо этого, при 30-дневном применении тиотропия бромида устранялись морфологические проявления воспалительного ремоделирования легочной ткани. По результатам гистологического исследования показано, что выстилка бронхов крыс, получавших тиотропия бромид, соответствовала типичному однорядному эпителию без признаков бокаловидноклеточной гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии и воспаления. Для животных контрольной группы, не получавших лечения, были характерны разрывы межальвеолярных перегородок, умеренно выраженный перибронхиальный склероз, присутствие макрофагов в просвете альвеол (рис. 5А, В).

В недавнем исследовании *M.A.Birrell et al.* [45] впервые описаны нейрональные эффекты тиотропия бромида, не связанные с его антихолинергической активностью. Механизм ингибирующего действия тиотропия бромида на афферентные капсаицин-чувствительные С-волокна дыхательных путей опосредован не мускариновыми рецепторами, а ванилоидным рецептором TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid-1*). TRPV1 — полимодальный рецептор, который интегрирует множественные сигналы о физических и химических стимулах во время воспаления или повреждения тканей. TRPV1 является катион-селективным ионным каналом, который отвечает на присутствие капсаицина кратковременным деполяризующим входящим током. Подавление тиотропия бромидом индуцированного капсаицином притока ионов кальция и потенциала действия в С-волокнах дыхательных путей отражает его взаимодействие с TRPV1 ионными каналами на С-волокнах бронхов. На изолированном препарате блуждающего нерва показано, что тиотропия бромид блокирует деполяризацию сенсорных волокон, вызванную не только капсаицином, но и другими стимулами, активирующими афферентные нервы через ванилоидный рецептор TRPV1 (например, простагландин E2) [45]. Возможно, обнаруженный в данном исследовании эффект восстановления сократительной активности гладких мышц бронхов у крыс с ХОБЛ после курса тиотропия бромида в течение 1 мес. [44] также может быть опосредован взаимодействием тиотропия бромида с ванилоидными рецепторами на С-терминалах дыхательных путей.

Заключение

По результатам исследований последних лет, выполненных на клиническом и экспериментальном материале, доказано, что высокая эффективность тиотропия бромида при лечении больных ХОБЛ основана не только на блокировании усиленного вагусного тонуса и парасимпатической холинергической бронхоконстрикции, но связана с его влиянием на М-рецептор-зависимые внутриклеточные сигнальные системы, участвующие в регуляции клеточно-молекулярных взаимодействий, вовлеченных в процессы воспаления, пролиферации и ремоделинга. Сове-

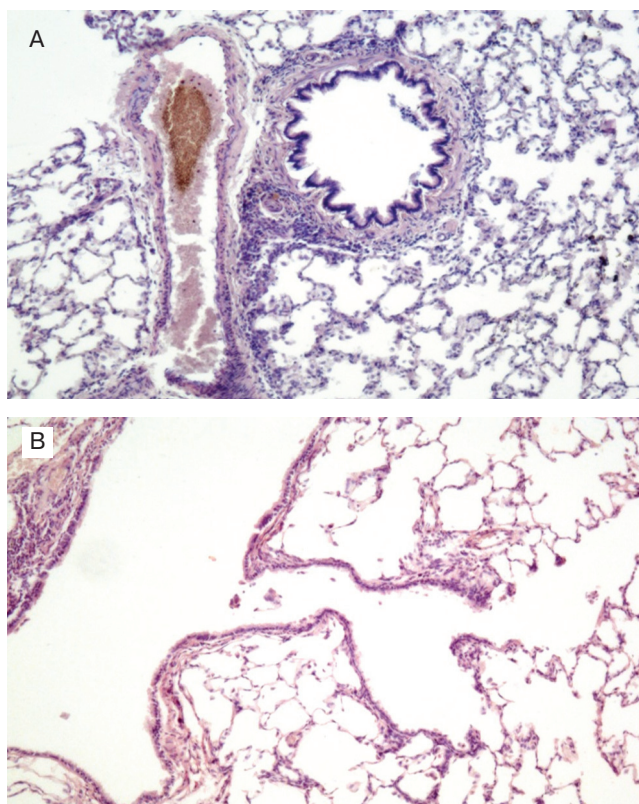


Рис. 5. А — модель ХОБЛ. Разрывы межальвеолярных перегородок, периваскулярный склероз, макрофаги в просвете альвеол. Окраска гематоксилином-эозином; В — модель ХОБЛ + 30-дневный курс тиотропия бромида. Дилатация бронхиолы, отсутствие воспаления. Окраска гематоксилином-эозином; $\times 100$
Figure 5. A, COPD model: destruction of interalveolar septae, perivascular sclerosis, macrophages in the intraalveolar space; B, COPD model after 30-day treatment with tiotropium: dilation of bronchiole, no inflammation. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$)

Таблица
Полимодальные эффекты тиотропия бромид
Table
Multiple effects of tiotropium bromide

Эффекты	Механизм действия	Терапевтический эффект
Нейрональные		
Бронходилатация	Блокада М-холинорецепторов перибронхиальных парасимпатических ганглиев	Улучшение легочной функции, уменьшение гиперинфляции легких и одышки, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни
		Блокада деполяризации сенсорных волокон и входа ионов кальция через взаимодействие с ванилоидными рецепторами С-волокон дыхательных путей
Ненейрональные		
Противовоспалительный	Снижение продукции провоспалительных цитокинов и медиаторов (IL-8, -6, -17, -1 β , TNF- α , LTB4 и т. п.) путем блокады сигнальных путей, запускаемых АцХ, продуцируемых клетками воспаления и эпителием бронхов	Уменьшение локального нейтрофильного и системного воспаления
Антиоксидантный	Снижение продукции активных форм кислорода и интенсивности перекисидации липидов вследствие блокады М-рецептор-зависимых сигнальных путей иммунокомпетентных клеток	Уменьшение локального и системного воспаления, замедление процессов деструкции легочной ткани
Противовирусный	Уменьшение внутриклеточной интернализации вирусной РНК вследствие снижения экспрессии молекул межклеточной адгезии, М-рецепторов и рецептор-опосредованного эндоцитоза	Повышение устойчивости к вирусной инфекции, уменьшение частоты обострений
Антиремоделлирующий и антипролиферативный	Угнетение пролиферации фибробластов, ГМК, эпителиально-мезенхимальной трансформации за счет блокады М-рецептор-зависимых сигнальных путей и снижения генной экспрессии сократительных белков, муцина-5АС, коллагена, матриксных металлопротеиназ	Уменьшение фиброза, гипертрофии гладких мышц стенки бронхов и легочных сосудов, гиперплазии бокаловидных клеток и слизистых желез

менные представления о мультимодальных эффектах тиотропия бромид суммированы в таблице.

Вероятно, широкий спектр полимодальных эффектов, доказанный исключительно для тиотропия, дает ему такие важные преимущества перед другими бронхолитическими препаратами длительного действия, как снижение риска обострений ХОБЛ, связанных с ними госпитализаций и летальности [1]. На протяжении последних 3 лет тиотропия бромид все активнее завоевывает новые позиции в связи с появлением в клинической практике более совершенного способа его доставки в легкие через ингаляционное устройство Респимат. Ингалятор Респимат значительно удобнее дозированных аэрозольных ингаляторов, т. к. в нем отсутствуют какие-либо особые требования к дыхательному маневру, который осуществляет пациент (скорость и координация выдоха, контроль использования дозы и т. д.). Ингалятор Респимат имеет преимущества и перед порошковыми ингаляторами, при использовании которых скорость вдоха должна составлять ≥ 30 л / мин [46], а для некоторых устройств (Аэролайзер) — > 60 л / мин, что далеко не всегда достижимо для больных ХОБЛ [47]. Кроме того, при использовании ингалятора капсульного типа продолжительность вдоха для полного опорожнения капсулы должна быть ≥ 3 с, что требует дополнительного контроля со стороны больного и создает определенные неудобства [48]. При этом 98 % пациентов утверждают, что использовать Респимат «очень просто» или «просто», чем, по всей ве-

роятности, и объясняются указанные преимущества устройства Респимат перед другими типами ингаляторов [49]. Высокая степень легочной депозиции при использовании устройства Респимат позволяет рассчитывать на более выраженный полимодальный эффект тиотропия бромид и использовать его в значительно меньшей дозировке (5 мкг), обеспечивая при этом не менее значимый клинический эффект, чем при назначении 18 мкг препарата через Ханди-Халер при том же уровне безопасности [50]. По результатам проведенного недавно крупномасштабного исследования TIOSPIR убедительно доказана высокая эффективность и безопасность терапии больных ХОБЛ тиотропия бромидом при использовании устройства Респимат [14, 48].

Литература / References

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2014. www.goldcopd.com
2. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154 (8): 1558–1571.
3. Gosens R., Zaagsma J., Meurs H., Halayko A. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir. Res.* 2006; 7: 73.
4. Alagha K., Palot A., Sofalvi T. et al. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2014; 5 (2): 85–98.

5. Ikeda T., Anisuzzaman A.S.M., Yoshiki H. et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and b-adrenoceptors in human airways. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166: 1804–1814.
6. Bateman E.D., Rennard S., Barnes P.J. et al. Alternative mechanisms for tiotropium. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22 (6): 533–542.
7. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest.* 2003; 124 (5): 1743–1748.
8. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Resp. J.* 2004; 23 (6): 832–840.
9. Buels K.S., Fryer A.D. Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 208: 317–341.
10. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554.
11. Celli B., Decramer M., Leimer I. et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest.* 2010; 137 (1): 20–30.
12. Авдеев С.Н. Вопросы сердечно-сосудистой безопасности длительной терапии тиотропиумом пациентов с ХОБЛ. *Consilium Medicum.* 2012; 14 (3): 34–39. / Avdeev S.N. Issued of cardiovascular safety of long-term therapy with tiotropium in COPD patients. *Consilium Medicum.* 2012; 14 (3): 34–39 (in Russian).
13. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 71–86.
14. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respirimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–501.
15. Karakiulakis G., Roth M. Muscarinic receptors and their antagonists in COPD: anti-inflammatory and antiremodeling effects. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 409580.
16. Pieper M.P. The non-neuronal cholinergic system as novel drug target in the airways. *Life Sci.* 2012; 91 (21–22): 1113–1118.
17. Meurs H., Dekkers B.G., Maarsingh H. et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (1): 145–155.
18. Koarai A., Traves S.L., Fenwick P.S. et al. Expression of muscarinic receptors by human macrophages. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 698–704.
19. Moffatt J.D., Cocks T.M., Page C.P. Role of the epithelium and acetylcholine in mediating the contraction to 5-hydroxytryptamine in the mouse isolated trachea. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 141 (7): 1159–1166.
20. Kistemaker L.E., Oenema T.A., Meurs H., Gosens R. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci.* 2012; 91 (21–22): 1126–1133.
21. Xu Z.P., Devillier P., Xu G.N. et al. TNF- α -induced CXCL8 production by A549 cells: involvement of the non-neuronal cholinergic system. *Pharmacol. Res.* 2013; 68 (1): 16–23.
22. Profita M., Giorgi R.D., Sala A. et al. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy.* 2005; 60: 1361–1369.
23. Елшин Н.Д., Чухловин А.Б., Кузубова Н.А., Титова О.Н. Определение экспрессии генов CHRM3 и ADRB2 в лейкоцитах крови в процессе комплексного лечения хронической обструктивной болезни легких. / Мультидисциплинарные аспекты молекулярной медицины. СПб: Издательство Санкт-Петербургского государственного экономического университета; 2015: 71–72. / Elshin N.D., Chukhlovina A.B., Kuzubova N.A., Titova O.N. CHRM3 and ADRB2 gene expression in blood leukocytes during treatment of chronic obstructive pulmonary disease. / Multidisciplinary aspects of molecular medicine. Saint-Petersburg: *Izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo ekonomicheskogo universiteta*; 2015: 71–72 (in Russian).
24. Zhang L., Cheng Z., Liu W., Wu K. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD.* 2013; 10 (4): 459–465.
25. Profita M., Albano G.D., Riccobono L. et al. Increased levels of Th17 cells are associated with non-neuronal acetylcholine in COPD patients. *Immunobiology.* 2014; 219 (5): 392–401.
26. Xu Z.P., Song Y., Yang K. et al. M3 mAChR-mediated IL-8 expression through PKC/NF- κ B signaling pathways. *Inflamm. Res.* 2014; 63 (6): 463–473.
27. Kolahian S., Shahbazfar A.A., Tayefi-Nasrabadi H. et al. Tiotropium effects on airway inflammatory events in the cat as an animal model for acute cigarette smoke-induced lung inflammation. *Exp. Lung Res.* 2014; 40 (6): 272–287.
28. Bühling F., Lieder N., Kühlmann U.C. et al. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro. *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2386–2394.
29. Vacca G., Randerath W.J., Gillissen A. Inhibition of granulocyte migration by tiotropium bromide. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 24–29.
30. Santus P., Buccellati C., Centanni S. et al. Bronchodilators modulate inflammation in chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Pharmacol. Res.* 2012; 66 (4): 343–348.
31. Yamaya M., Nishimura H., Hatachi Y. et al. Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 122–132.
32. van Koppen C.J., Kaiser B. Regulation of muscarinic acetylcholine receptor signaling. *Pharmacol. Ther.* 2003; 98 (2): 197–220.
33. Oenema T.A., Kolahian S., Nanninga J.E. et al. Pro-inflammatory mechanisms of muscarinic receptor stimulation in airway smooth muscle. *Respir. Res.* 2010; 11: article 130.
34. Suzuki I., Asano K., Shikama Y. et al. Suppression of IL-8 production from airway cells by tiotropium bromide in vitro. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 439–448.
35. Profita M., Bonanno A., Montalbano A.M. et al. Cigarette smoke extract activates human bronchial epithelial cells affecting non-neuronal cholinergic system signalling in vitro. *Life Sci.* 2011; 89 (1–2): 36–43.
36. Profita M., Albano G.D., Montalbano A.M. et al. Acetylcholine leads to signal transducer and activator of transcription 1 (STAT-1) mediated oxidative / nitrosative stress in human bronchial epithelial cell line. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1832 (12): 1949–1958.
37. Holownia A., Mroz R.M., Wielgat P. et al. Altered histone deacetylase activity and iNOS expression in cells isolated from induced sputum of COPD patients treated with tiotropium. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 788: 1–6.
38. Holownia A., Mroz R.M., Skopinski T. et al. Tiotropium increases PPAR γ and decreases CREB in cells isolated from induced sputum of COPD patients. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 756: 9–14.
39. Kistemaker L.E., Gosens R. Acetylcholine beyond bronchoconstriction: roles in inflammation and remodeling. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015; 36 (3): 164–171.

40. Pera T., Zuidhof A., Valadas J. et al. Tiotropium inhibits pulmonary inflammation and remodelling in a guinea pig model of COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (4): 789–796.
41. Arai N., Kondo M., Izumo T. et al. Inhibition of neutrophil elastase-induced goblet cell metaplasia by tiotropium in mice. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1164–1171.
42. Gosens R., Bos I.S., Zaagsma J., Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (10): 1096–1102.
43. Asano K., Shikama Y., Shoji N. et al. Tiotropium bromide inhibits TGF- β -induced MMP production from lung fibroblasts by interfering with Smad and MAPK pathways in vitro. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2010; 5: 277–286.
44. Кузубова Н.А., Федин А.Н., Лебедева Е.С., Платонова И.С. Влияние различных вариантов терапии на сокращение бронхов крыс с моделированной обструктивной болезнью легких. *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова.* 2014; 100 (9): 1049–1058. / Kuzubova N.A., Fedin A.N., Lebedeva E.S., Platonova I.S. Effects of different treatments on bronchial constriction in rat models of obstructive lung disease. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M.Sechenova.* 2014; 100 (9): 1049–1058 (in Russian).
45. Birrell M.A., Bonvini S.J., Dubuis E. et al. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (3): 679–687.e9.
46. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331.
47. Malmberg L.P., Ryttilä P., Happonen P., Haahela T. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2010; 5: 257–262.
48. Архипов В.В., Абросимов А.Г., Архипова Д.Е. Спирива Респимат – новое направление в лечении ХОБЛ. *Русский медицинский журнал.* 2013; 7: 379–383. / Arkhipov V.V., Abrosimov A.G., Arkhipova D.E. Spiriva Respimat is a novel approach to therapy of COPD. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 7: 379–383 (in Russian).
49. Barczok M., Perleberg C., Kardos P., Hodder R. Presented at VIII Deutsches Aerosol Therapie Seminar, Marburg, Germany, November 2003. http://experts.respimat.com/presentation_kit/patient_preference.html
50. van Noord J.A., Cornelissen P.J., Aumann J.L. et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir. Med.* 2009; 103 (1): 22–29.

Поступила 02.11.15

УДК 616.24-036.12-085.23

Received November 02, 2015

UDC 616.24-036.12-085.23

Информация об авторах

Кузубова Наталья Анатольевна – д. м. н., зам. директора НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

Лебедева Елена Сергеевна – к. б. н., зав. лабораторией НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Титова Ольга Николаевна – д. м. н., директор НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-67-18; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru

Author information

Kuzubova Natal'ya Anatol'evna, MD, Deputy Director, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

Lebedeva Elena Sergeevna, PhD in Biology, Head of Laboratory, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Titova Ol'ga Nikolaevna, MD, Director of Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-18; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru