

Согласованные рекомендации по применению антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы

А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, В.В.Архипов, А.С.Белевский, Н.М.Ненасева
от лица Российского респираторного общества

Резюме

В Согласованных рекомендациях рассматриваются клиническая значимость и доказательная база тиотропия применительно к каждому из показаний для назначения тиотропия Респимат при бронхиальной астме (БА). Экспертный совет был сформирован из специалистов — пульмонологов и аллергологов в соответствии с их научным авторитетом в данной области. Доказательная база и проект Рекомендаций были подготовлены инициативной группой. Каждый пункт заключения обсуждался на Экспертном совете и принимался большинством голосов при открытом голосовании. После проведения Экспертного совета инициативной группой проведено редактирование проекта заключения в соответствии с полученными замечаниями и предложениями. Окончательный проект заключения был согласован со всеми членами Экспертного совета. Добавление к терапии тиотропия Респимат рекомендуется в следующих случаях: 1) при тяжелой и среднетяжелой БА, если не достигается полный контроль над заболеванием при терапии ступеней 3–5 (согласно *Global Initiative for Asthma* — GINA) (ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) + β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА), в т. ч. в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия иГКС в высоких дозах); 2) при сочетании БА и ХОБЛ; 3) в качестве альтернативы ДДБА, когда имеются противопоказания к назначению, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА; 4) в качестве дополнительных показаний к назначению тиотропия Респимат пациентам с БА можно рассматривать: курение, положительный бронходилатационный тест с β_2 -агонистом короткого действия, преобладание ночных симптомов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, обострения, фенотипы, антихолинергические препараты длительного действия, тиотропий, ингаляционные глюкокортикостероиды, уровни доказательности, Согласованные рекомендации.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150

Consensus report: indications for use of long-acting antimuscarinic tiotropium in the treatment of bronchial asthma

A.G.Chuchalin, S.N.Avdееv, Z.R.Aisanov, V.V.Arkipov, A.S.Belevskii, N.M.Nenasheva
on behalf of Russian Respiratory Society

Summary

Relevant indications for tiotropium Respimat in adult patients with bronchial asthma (BA) were reviewed. This consensus represents a collaborative effort of members of the Executive Group of Russian Respiratory Society. The Group consisted of clinicians, pharmacologists and researchers with recognized expertise in therapeutic field. The draft of the recommendations was prepared by initiative group. Each point of the recommendation was discussed during Executive group meeting and was accepted by vote of majority members. Final version of the consensus statement was approved by each member of Executive group. As concluded, tiotropium Respimat could be recommended for adult patients with bronchial asthma as: 1) add-on therapy in patients with severe and moderate severe non-controlled BA on GINA step 3–5 (ICS and LABA, including oral steroids or other controllers, or high doses ICS monotherapy); 2) add-on therapy in patients with asthma-COPD overlap syndrome (ACOS); 3) add-on therapy to ICS in case of side effects, contraindications for use or individual intolerance of LABA; 4) additional indications to consider use of tiotropium Respimat may include: smoking, positive SABA reversibility test, predominant nocturnal asthma symptoms.

Key words: bronchial asthma, treatment, exacerbations, phenotypes, long-acting anticholinergic, tiotropium, inhaled corticosteroids, levels of evidence, consensus report.

Процесс формирования Согласованных рекомендаций

Экспертный совет* был сформирован из специалистов — пульмонологов и аллергологов в соответствии с их научным авторитетом в данной области. Доказательная база и проект Рекомендаций были подготовлены инициативной группой в составе: С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, В.В.Архипов, А.С.Белевский, Н.М.Ненасева. Каждый пункт заключения обсуждался на Экспертном совете и принимался простым большинством голосов при открытом голосовании. Затем в соответствии с полученными замечаниями и предложениями инициативной группой был отре-

дактирован проект заключения, окончательный вариант которого был согласован со всеми членами Экспертного совета.

Оценка значимости различных показаний для назначения тиотропия Респимат

При оценке значимости различных показаний для назначения тиотропия Респимат в случае бронхиальной астмы (БА) рассматривались клиническая значимость и доказательная база использования

* Состав Экспертного совета: С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, В.В.Архипов, А.С.Белевский, А.В.Емельянов, К.А.Зыков, Н.П.Княжеская, Н.Г.Колосова, О.М.Курбачева, И.В.Лещенко, Н.М.Ненасева, С.И.Овчаренко, А.И.Синопальников, О.Н.Титова, Б.А.Черняк, А.Г.Чучалин.

Таблица 1
Уровни доказательности рекомендаций
Table 1

Description of levels of evidence used in this statement

Уровень доказательности	Источник данных	Описание
A	РКИ и метаанализы. Большой объем данных	Доказательства основаны на конечных точках качественных РКИ или метаанализов, в которых продемонстрированы устойчивые результаты в целевой популяции (к которой относится рекомендация). Достаточное число исследований с участием большого числа пациентов
B	РКИ. Ограниченный объем данных	Доказательства основаны на конечных точках РКИ. Небольшое число исследований с участием ограниченного числа пациентов или результаты не вполне устойчивы
C	РКИ, данные субанализа или экстраполяции. Нерандомизированные или наблюдательные исследования	Доказательства основаны на результатах РКИ (анализ в подгруппах, ретроспективный (<i>post hoc</i>) анализ или экстраполяция результатов на целевую популяцию) или на результатах нерандомизированных или наблюдательных исследований
D	Согласованное мнение экспертов	Основано на клинических данных, не удовлетворяющих критериям других категорий

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

тиотропия применительно к каждому из показаний (факторов). Для оценки силы рекомендаций использовались уровни доказательности (табл. 1).

Все рекомендации относятся к пациентам, у которых сохраняются симптомы БА, несмотря на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) – показание к назначению тиотропия Респимат при БА согласно утвержденной в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению (тиотропий Респимат показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с БА с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема по крайней мере иГКС; для уменьшения симптомов БА, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений).

Тяжесть БА (ступень терапии)

Клиническое значение фактора. ИГКС и комбинации иГКС с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) являются основными препаратами длительной контролирующей терапии БА. У большей части пациентов с персистирующими симптомами контроль над

БА может быть достигнут при приеме средних доз иГКС или иГКС / ДДБА при условии хорошей приверженности лечению и правильной техники ингаляции, однако даже в условиях РКИ у существенной части больных при применении традиционной фармакотерапии (иГКС, ДДБА, антилейкотриеновые препараты в различных сочетаниях) оптимальный уровень контроля не достигается.

Пациенты с тяжелой БА, хотя и составляют $\approx 20\%$ числа всех больных БА, обращающихся к врачам в РФ [1], являются наиболее трудными для терапии. Эти пациенты, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота обострений, незапланированных визитов к врачу, обращений за неотложной медицинской помощью и госпитализаций. Именно тяжелая БА поглощает $\approx 50\%$ всех экономических затрат, обусловленных заболеванием в целом [2].

Доказательная база тиотропия. В исследовательскую программу применения тиотропия Респимат включены пациенты разного возраста (в т. ч. дети и подростки) и различных степеней тяжести БА. В настоящее время в России тиотропий зарегистрирован

Таблица 2
Основные исследования по применению тиотропия Респимат у пациентов с БА
Table 2

Main clinical trials on tiotropium Respimat in bronchial asthma

Исследование	Число пациентов, n	Возрастная группа	Длительность наблюдения, нед.	Степень тяжести БА
Fardon T., 2007 [4]	25	Взрослые	4	Тяжелая
Peters S.P., 2010 (TALC) [5]	210	Взрослые	14	Средняя
Bateman E.D., 2011 [6]	388	Взрослые	16	Средняя
Kerstjens H.A., 2011 [7]	104	Взрослые	8	Тяжелая
Kerstjens H.A., 2012 [8] (PrimoTinA; 2 исследования)	912	Взрослые	48	Тяжелая
BI 205.464 (CadenTinA) [9]	171	Взрослые	52	Средняя
BI 205.420 [9]	94	Взрослые	4	Средняя
Vogelberg C., 2014 [10]	105	Подростки	4	Средняя
Beeh K.-M., 2014 [11]	149	Взрослые	4	Средняя
BI 205.442 (GraziaTinA) [9]	465	Взрослые	12	Легкая персистирующая
BI 205.418, BI 205.419 (MezzoTinA; 2 исследования) [9]	2 100	Взрослые	24	Средняя
205.444 (RuboTinA) [9]	398	Подростки	48	Средняя

для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и БА старше 18 лет.

В систематическом обзоре и метаанализе [3] было идентифицировано 13 РКИ по применению тиотропия у больных БА ($n > 5\ 100$) взрослых и подростков (табл. 2).

Эффективность добавления к терапии тиотропия Респимат у взрослых при отсутствии контроля над БА, несмотря на лечение, включающее иГКС / ДДБА, изучалась в 3 РКИ [7, 8, 12], в т. ч. в 2 "зеркальных" в составе многоцентрового международного исследования *PrimoTina* [8], в которое были включены пациенты с неконтролируемой БА на фоне терапии иГКС (доза, эквивалентная ≥ 800 мкг в сутки будесонида) и ДДБА. Помимо обязательной терапии высокими дозами иГКС с ДДБА, 16,7 % больных дополнительно получали теofilлин, 22,3 % – антилейкотриеновые препараты, 3,9 % – омализумаб, 5 % – пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе ≤ 5 мг в сутки. Таким образом, у пациентов исходно проводилось лечение, соответствующее ступеням 4 или 5 по *Global Initiative for Asthma* (GINA) [13]. Продемонстрирован достоверный положительный эффект тиотропия в отношении всех первичных конечных точек исследования: прирост через 24 нед. терапии объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁); пикового ОФВ₁ (постбронходилатационный показатель, максимальный за 3 ч измерений после ингаляции исследуемых препаратов) и минимального ОФВ₁ (предбронходилатационный, измеренный в интервале между 23 ч 15 мин и 23 ч 45 мин после предыдущего приема исследуемых препаратов), а также времени до 1-го тяжелого обострения БА (снижение риска на 21 %; $p = 0,03$). Кроме этого, при добавлении тиотропия к терапии отмечено достоверное снижение риска ухудшения БА (на 31 %; $p = 0,0001$).

Эффективность добавления тиотропия Респимат к терапии иГКС у пациентов с отсутствием контроля над БА (взрослые и подростки старше 12 лет) изучалась в 10 РКИ, в которые были включены больные БА средней тяжести, получавшие средние (7 РКИ) или средние / высокие дозы иГКС (2 РКИ), и легкой БА при терапии низкими дозами иГКС (1 РКИ) [3]. При добавлении к иГКС тиотропия Респимат увеличилась пиковая скорость выдоха (ПСВ) утром и вечером (в среднем на 22 и 24 л / мин по сравнению с исходным значением соответственно; $p < 0,00001$), пиковый и минимальный ОФВ₁ (в среднем – на 150 и 140 мл соответственно; $p < 0,00001$), улучшились качество жизни (по опроснику *Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ*) и контроль над БА (по опроснику *Asthma Control Questionnaire – ACQ-7*) по сравнению с монотерапией иГКС [2]. Уменьшилась также доля больных, перенесших обострение БА (10,5 %) по сравнению с монотерапией иГКС (13,3 %) [3].

В метаанализе 13 РКИ ($n = 5\ 121$) продемонстрирован высокий профиль безопасности применения тиотропия у взрослых и подростков с БА [3]. Частота и спектр нежелательных явлений не отличались

в группе больных, получавших тиотропий, по сравнению с плацебо.

Заключение экспертов. Эффективность и безопасность добавления тиотропия Респимат к терапии БА на ступенях 3–5 (GINA) доказана в нескольких РКИ у большой выборки больных. Отсутствие достижения контроля над БА при проведении рекомендуемой терапии ступеней 3–5 (иГКС + ДДБА, в т. ч. в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами или монотерапия иГКС в высоких дозах) служит показанием к назначению тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации – А; результаты РКИ и метаанализа).

Фенотипы БА

Клиническое значение фактора. БА – гетерогенное заболевание с точки зрения фенотипов и эндотипов заболевания. Атопическая, неатопическая, аспириновая БА, сочетание БА + ХОБЛ, БА с поздним дебютом и БА у больных с ожирением и другие ее фенотипы могут быть идентифицированы в обычной клинической практике согласно GINA (2014) [13].

Доказательная база тиотропия. Клинические исследования эффективности тиотропия у пациентов с определенными фенотипами БА не проводились, однако при дополнительном анализе результатов исследований TALC [5] и *PrimoTina* [8] показано, что такие факторы, как пол и возраст пациента, наличие или отсутствие атопии, уровень иммуноглобулина (Ig) E в плазме, содержание эозинофилов в индуцированной мокроте, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, длительность БА и индекс массы тела не влияли на эффективность терапии тиотропием: тиотропий был одинаково эффективен как при высоком, так и при низком уровнях IgE в плазме, а также при наличии или отсутствии других признаков атопии. При неэозинофильной БА проявляется не меньшая, а, возможно, даже большая эффективность тиотропия, что было показано в небольшом пилотном исследовании [14]. Фенотип сочетания БА и ХОБЛ подробно рассмотрен ниже. В исследование *PrimoTina* [8] были включены больные в возрасте 18–75 лет (средний возраст – 53,0 года). При анализе в подгруппах положительный эффект тиотропия в отношении пикового ОФВ₁ не зависел от возраста.

Заключение экспертов. Установлено, что фенотипические характеристики (пол, индекс массы тела, наличие или отсутствие атопии, непереносимость ацетилсалициловой кислоты, возраст дебюта БА), а также возраст пациента существенно не влияют на назначение тиотропия пациентам с БА, т. к. показана одинаковая эффективность тиотропия у лиц с перечисленными фенотипами БА (уровень доказательности рекомендации – D; мнение экспертов).

Сочетание БА и ХОБЛ

Клиническое значение фактора. Стратегии лечения БА и ХОБЛ существенно различаются. В современных рекомендациях подтверждается необходимость

постановки точного диагноза с назначением соответствующего лечения [13, 15]. Несмотря на различия этиологии, патофизиологии и клинической картины БА и ХОБЛ, согласно разным оценкам, у 15–20 % больных устанавливаются оба диагноза [16, 17]. Согласно совместным рекомендациям экспертов GINA и GOLD, сочетание БА и ХОБЛ диагностируется у больных с фиксированной бронхиальной обструкцией (ФБО) при одновременном наличии нескольких признаков, характерных для БА, и нескольких – для ХОБЛ [17].

Доказательная база тиотропия. Тиотропий обладает большой доказательной базой в отношении эффективности и безопасности терапии ХОБЛ, поэтому может быть препаратом выбора в качестве дополнения к иГКС или иГКС / ДДБА у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ [18]. В международном многоцентровом плацебо-контролируемом РКИ ($n = 472$) оценивались эффективность и безопасность добавления тиотропия (порошковый ингалятор, 18 мкг в сутки) к исходной терапии у больных с сочетанием БА и ХОБЛ [19]. Исходная терапия иГКС проводилась у 100 % больных, ДДБА – у 72 %, теофиллин – у 18 %. При терапии тиотропием в течение 12 нед. значительно улучшились функциональные показатели (ОФВ₁, ПСВ, форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ), снизилась потребность в приеме сальбутамола, а также уменьшилась частота обострений ХОБЛ.

При последующем дополнительном анализе данных исследования показано, что у больных с сочетанием БА и ХОБЛ ответ на терапию тиотропием не зависит от возраста (моложе или старше 60 лет), суточной вариабельности ПСВ (± 10 %) или результатов бронходилатационного теста (БДТ) (прирост ОФВ₁ ± 12 %) [20].

По данным РКИ [21], при терапии тиотропием у лиц с сочетанием тяжелой БА и эмфиземы легких намного улучшались функциональные показатели (ОФВ₁, ФЖЕЛ, емкость вдоха и ПСВ), снижалась потребность в короткодействующих бронхолитических препаратах и увеличивалось число бессимптомных дней по сравнению с больными БА без эмфиземы.

Заключение экспертов. У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ при терапии тиотропием уменьшаются клинические проявления и частота обострений, а также улучшаются функциональные показатели. Сочетание БА и ХОБЛ служит показанием к назначению тиотропия Респимат у пациентов, получающих, по крайней мере, иГКС (уровень доказательности рекомендации – В; результаты РКИ).

Ночные симптомы

Клиническое значение фактора. Ночная БА – показание для назначения антихолинергических препаратов, т. к. во время сна происходит повышение тонуса парасимпатической нервной системы, медиатором которой является ацетилхолин [22].

Доказательная база тиотропия. В случае назначения перед сном антихолинергических препаратов корот-

кого действия (ипратропия и окситропия) значительно улучшается функция дыхания в течение ночи, что препятствует утреннему снижению функциональных показателей [22–24]. Как и ипратропий, тиотропий может оказаться эффективным у пациентов с ночной БА. По данным РКИ, у пациентов с ХОБЛ при терапии тиотропием независимо от времени назначения (утром или вечером) повышается насыщение крови кислородом в ночное время на 2,5–3,1 %, но качество сна при этом не изменяется [25].

Заключение экспертов. У пациентов с ночной БА при терапии тиотропием улучшаются функциональные показатели и параметры газообмена в ночное время. Преобладание ночных симптомов может служить дополнительным показанием к назначению тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации – D; мнение экспертов).

Обострения

Клиническое значение фактора. БА – заболевание, характеризующееся вариабельным течением и риском обострений. После купирования обострения в каждом случае требуются пересмотр базисной противовоспалительной терапии и анализ причин обострения. Предотвращение обострений БА наряду с предотвращением формирования ФБО и развития нежелательных эффектов лекарств (GINA, 2014) является необходимым компонентом общего контроля над БА [13].

Доказательная база тиотропия. В метаанализе [3] были проанализированы результаты 10 РКИ, в которые были включены подростки и взрослые с персистирующей среднетяжелой и легкой БА, где изучалась эффективность добавления тиотропия к иГКС. Было показано значительное снижение числа обострений среди больных, получавших иГКС и тиотропий, по сравнению с монотерапией иГКС (10,5 % vs 13,3 %). Еще более значимое влияние на частоту обострений было выявлено в 3 РКИ, в которых изучалась эффективность добавления тиотропия к иГКС и ДДБА у больных тяжелой неконтролируемой БА. При тройной терапии (тиотропий + иГКС + ДДБА) показано существенное уменьшение доли больных минимум с 1 обострением, при котором потребовалось применение системных ГКС, и снижение общей частоты обострений на 30 % по сравнению с комбинацией иГКС + ДДБА (18,2 % vs 24,0 %) [3].

Заключение экспертов. Наличие частых (≥ 2 в год) и / или тяжелых обострений БА (минимум 1 обострение в течение 1 года, потребовавшее назначения системных ГКС или госпитализации) служит показанием для назначения тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации – А; результаты РКИ и метаанализа).

Фиксированная бронхиальная обструкция

Клиническое значение фактора. Изолированное снижение ОФВ₁ (< 80 %_{долж.}) может отмечаться не только при обструктивной патологии, но и при рестриктивных заболеваниях легких. Поэтому снижение

постбронходилатационного ОФВ₁ еще не говорит о ФБО. В связи с этим в качестве критерия ФБО обычно используется постбронходилатационное отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 % [26]. Физиологический смысл этого критерия заключается в регистрации неспособности бронходилататора повысить бронхиальную проводимость, что в большей степени отражается на ОФВ₁, чем на изменении ФЖЕЛ. Именно поэтому данный критерий ФБО используется в качестве диагностического при любой степени тяжести ХОБЛ.

ФБО может встречаться не только при ХОБЛ, но и при БА. ФБО, являясь одним из критериев недостаточного контроля над БА, может приводить к гиперинфляции легких.

Доказательная база тиотропия. В исследование *PrimoTina* [8] были включены пациенты с ФБО (ОФВ₁ ≤ 80 %_{долж.} после бронходилатации; ФЖЕЛ ≤ 70 %_{долж.}; постбронходилатационное отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ – в среднем 66,7 %). В результате добавления тиотропия к исходной терапии у этих пациентов был достигнут достоверный прирост пикового (постбронходилатационного) ОФВ₁ и минимального (предбронходилатационного) ОФВ₁ по сравнению с группой получавших плацебо в дополнение к исходной терапии.

Заключение экспертов. При использовании тиотропия Респимат улучшается бронхиальная проводимость у пациентов с ФБО. Наличие у пациента с БА признаков ФБО (ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 %) служит показанием к назначению тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации – В; результаты РКИ).

Обратимость обструкции

Клиническое значение фактора. БДТ используется для документирования степени обратимости обструкции дыхательных путей. Общепринятым критерием обратимости является прирост ОФВ₁ на ≥ 12 % и 200 мл от исходного через 10–30 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола. Достижение положительного бронходилатационного ответа более вероятно при БА, однако во многих крупных РКИ показано, что положительный БДТ может наблюдаться и у больных ХОБЛ. Обратимость обструкции может проявляться или исчезать при повторном проведении БДТ у одних и тех же больных. Несмотря на это, принято считать, что положительный БДТ означает большую вовлеченность в формирование бронхиальной обструкции тех механизмов, которые поддаются воздействию бронходилататоров.

Доказательная база тиотропия. В исследовании *TALC* [5] одним из критериев включения являлась обратимость обструкции. Исходно средние показатели обратимости обструкции после ингаляции 400 мкг сальбутамола и 80 мкг ипратропия были примерно одинаковы (14,9 ± 9,8 % и 12,4 ± 9,5 %). В этом РКИ было продемонстрировано, что добавление к иГКС тиотропия обладает достоверным преимуществом перед добавлением к иГКС салметерола

или удвоением дозы иГКС по влиянию на минимальный (предбронходилатационный) ОФВ₁, а также перед удвоением дозы иГКС по влиянию на утреннюю и вечернюю ПСВ. При ретроспективном анализе данных исследования *TALC* оказалось, что положительный БДТ с β₂-агонистом короткого действия (КДБА) служит предиктором ответа на терапию тиотропием (но не позволяет прогнозировать ответ на добавление к терапии ДДБА) [27].

Заключение экспертов. Положительный БДТ с КДБА у пациентов с неконтролируемой БА следует рассматривать как дополнительный аргумент в пользу назначения тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации – С; результаты РКИ).

Легочная гиперинфляция

Клиническое значение фактора. У ряда больных БА при бронхиальной обструкции развиваются воздушные ловушки (неполное опорожнение альвеол во время выдоха) и легочная гиперинфляция (увеличение легочных объемов – например, остаточного объема – ООЛ и функциональной остаточной емкости – ФОЕ) [28]. Развитие воздушных ловушек у пациентов с БА является предиктором тяжести БА и частоты развития обострений, в т. ч. тяжелых, когда требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии и проведения респираторной поддержки [29].

Доказательная база тиотропия. По данным многочисленных исследований, у пациентов с ХОБЛ при использовании тиотропия значительно уменьшается легочная гиперинфляция [30, 31]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что при использовании тиотропия уменьшается выраженность легочной гиперинфляции и у больных БА. В нескольких исследованиях на фоне терапии тиотропием при БА показан значительный прирост ФЖЕЛ (что косвенно отражает уменьшение ООЛ) [4, 8, 11]. Продемонстрировано, что при терапии тиотропием у больных тяжелой БА с ФБО (ОФВ₁ < 50 %_{долж.}) и легочной гиперинфляцией достоверно снижаются ООЛ и внутригрудной объем [32].

Заключение экспертов. Наличие признаков легочной гиперинфляции (увеличение ООЛ или ФОЕ) служит показанием к назначению тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации – В; результаты РКИ).

Курение

Клиническое значение фактора. Распространенность курения среди пациентов с БА не отличается от популяции в целом. В России курят ≈ 35 % больных БА. Курение является главным фактором риска ХОБЛ. У курящихотягощается течение БА, затрудняется достижение контроля над заболеванием; отмечается ускоренное формирование ФБО, снижается ответ на терапию иГКС вследствие изменения характера воспаления в сторону преобладания нейтрофилов, блокады деацетилазы гистонов-2 и повреждения малых дыхательных путей.

Доказательная база тиотропия. Тиотропий обладает обширной доказательной базой в лечении больных ХОБЛ. Тиотропий оказывает количественно большее влияние на показатели спирометрии у курящих больных ХОБЛ, чем у бывших курильщиков [33]. В случае БА ипратропий также оказался более эффективным именно у курящих пациентов [34].

Чтобы исключить наличие ХОБЛ, в исследование *PrimoTina* [8] были включены только некурящие пациенты с БА (в т. ч. бывшие курильщики со стажем курения ≤ 10 пачко-лет, не курящие на протяжении последнего года). При анализе в подгруппах положительный эффект тиотропия в отношении пикового ОФВ₁ был несколько выше у бывших курильщиков (в 1-м исследовании недостоверно; $p = 0,14$; во 2-м – достоверно; $p = 0,047$).

Исследование применения тиотропия у курящих больных БА не проводилось, однако, учитывая эффективность тиотропия у курильщиков с ХОБЛ и с сочетанием БА и ХОБЛ (в исследовании [19] включались только курильщики; стаж курения – 34 пачко-года), есть основания прогнозировать положительный эффект препарата и у курящих пациентов с БА.

Заключение экспертов. Курение у пациента с БА (в т. ч. в анамнезе) является предиктором лучшего ответа на терапию тиотропием и может служить дополнительным показанием для назначения тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации – С; результаты РКИ).

Ограничения по применению ДДБА

Клиническое значение фактора. Все иГКС обладают дозозависимым эффектом, однако с повышением доз увеличивается и частота нежелательных эффектов, как локальных, так и системных, поэтому стратегия присоединения к иГКС препаратов другого

класса является предпочтительной по сравнению с применением высоких доз иГКС. В настоящее время чаще всего к иГКС добавляют ДДБА. ДДБА являются высокоселективными препаратами, и их активность в основном связана со стимуляцией β_2 -рецепторов бронхов. Однако высокие дозы и полиморфизм β_2 -рецепторов, встречающийся у 18 % больных БА [35], могут вызвать нежелательные эффекты со стороны других органов и систем (тахикардия, аритмия, тремор, головная боль, гипокалиемия, гипергликемия), особенно у больных с рядом сопутствующих заболеваний. Существуют относительные противопоказания к применению ДДБА: нарушения сердечного ритма и проводимости, тяжелые формы ИБС и сердечной недостаточности, гипертрофическая кардиомиопатия, декомпенсированный сахарный диабет, тиреотоксикоз. У некоторых больных БА может отмечаться индивидуальная непереносимость ДДБА.

Доказательная база тиотропия. В исследовании TALC [5] показано, что тиотропий при добавлении к иГКС у больных БА не уступает по своей эффективности салметеролу, и более эффективен, чем удвоенные дозы иГКС.

В 2 РКИ изучалась эффективность тиотропия у пациентов с полиморфизмом гена β_2 -адренорецептора (ADRB2). Показано, что ответ на тиотропий ассоциирован с наличием Arg16Gly-полиморфизма гена β_2 -адренорецептора и наличие этого полиморфизма может быть предиктором ответа на тиотропий [36]. В РКИ [6] была проверена гипотеза, что тиотропий может быть альтернативой ДДБА у больных с не контролируемой иГКС персистирующей БА, имеющих гомозиготный генотип Arg16Arg. Промонстрировано, что при воздействии тиотропия по сравнению с плацебо существенно улучшалась функция легких, при этом эффективность и безопасность салметерола и тиотропия были равнозначны.

Таблица 3
Значимость факторов для назначения тиотропия Респимат при БА
Table 3

Evidence of different indications for tiotropium RespiMat in adult patients with bronchial asthma

Фактор	Рекомендации экспертов	Уровень доказательности
Отсутствие контроля над БА при терапии ступени 3–5 (GINA)	Недостигнутый контроль над БА у пациента, получающего терапию ступеней 3–5 (иГКС + ДДБА, в т. ч. в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия иГКС в высоких дозах), служит показанием к назначению тиотропия Респимат	А, результаты РКИ и метаанализа
Обострения БА	Наличие частых (≥ 2 в год) и / или тяжелых обострений БА (минимум 1 обострение в течение 1 года, при котором потребовались назначение системных ГКС или госпитализация) служит показанием к назначению тиотропия Респимат	А, результаты РКИ и метаанализа
Сочетание БА и ХОБЛ	Служит показанием к назначению тиотропия Респимат	В, результаты РКИ
ФБО и легочная гиперинфляция	Наличие у пациента с БА признаков ФБО (ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 70 %) и / или легочной гиперинфляции (увеличение ООЛ или функциональной ОЕЛ) служит показанием к назначению тиотропия Респимат	В, результаты РКИ
Ограничения по применению ДДБА	Наличие у пациента с БА, получающего терапию иГКС, ограничений по применению ДДБА (нежелательных эффектов, противопоказаний или индивидуальной непереносимости β_2 -агонистов), служит показанием к назначению тиотропия Респимат в качестве альтернативы ДДБА	В, результаты РКИ
Курение	Курение у пациента с БА (в т. ч. в анамнезе) является предиктором лучшего ответа на терапию тиотропием и может служить дополнительным показанием к назначению тиотропия Респимат	С, результаты РКИ
Обратимость обструкции	Положительный БДТ с КДБА у пациентов с неконтролируемой БА, получающих высокие дозы иГКС, рассматривается как дополнительный аргумент в пользу назначения тиотропия Респимат	С, результаты РКИ
Ночные симптомы	Преобладание ночных симптомов у пациента с БА может служить дополнительным показанием к назначению тиотропия Респимат	Д, мнение экспертов

Заключение экспертов. Добавление тиотропия к иГКС не уступает по эффективности и безопасности комбинации иГКС с ДДБА. Наличие у больного БА, получающего терапию иГКС, ограничений по применению ДДБА (нежелательных эффектов, противопоказаний или индивидуальной непереносимости β_2 -агонистов) служит показанием для назначения тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации – В; результаты РКИ).

Рекомендации экспертов относительно назначения тиотропия Респимат при БА и соответствующие им уровни доказательности суммированы в табл. 3.

Заключение Экспертного совета

1. Добавление тиотропия Респимат к терапии рекомендуется пациентам с тяжелой и среднетяжелой БА, у которых не достигается полный контроль над заболеванием при терапии ступеней 3–5 (GINA) (иГКС + ДДБА, в т. ч. в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия иГКС в высоких дозах). О недостаточном контроле свидетельствует наличие минимум 1 признака:

- сохраняющиеся симптомы**;
- частые (≥ 2 в год) и / или тяжелые обострения БА (минимум 1 обострение в течение 1 года, при котором потребовалось назначение системных ГКС или госпитализация);
- фиксированная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 %) и / или признаки гиперинфляции легких – увеличение ООЛ или ФОЕ.

2. Добавление тиотропия Респимат к терапии рекомендуется пациентам с сочетанием БА и ХОБЛ.

3. Добавление тиотропия Респимат к терапии БА, включающей иГКС, рекомендуется в качестве альтернативы ДДБА, когда имеются противопоказания к назначению, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА.

4. В качестве дополнительных показаний к назначению тиотропия Респимат пациентам с БА рассматриваются:

- курение (в т. ч. в анамнезе);
- положительный бронходилатационный тест с КДБА;
- преобладание ночных симптомов.

Области дальнейших исследований

Для дальнейших исследований экспертами рекомендуются следующие области применения тиотропия Респимат у больных БА:

- при различных субтипах, фенотипах и эндотипах БА;
- при коморбидной патологии;
- в детском, подростковом и пожилом возрасте;
- при хронических вирусных инфекциях (ВИЧ, хронические гепатиты и т. п.).

Также рекомендуется изучение влияния тиотропия на:

- толерантность к физической нагрузке;
- поражение малых дыхательных путей;
- гиперпродукцию мокроты;
- бронхиальную гиперреактивность на фоне базисной терапии.

Литература / References

1. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011; 6: 87–93. / Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Asthma control in Russia: results of the multicenter observational study NIKA. *Pul'monologiya*. 2011; 6: 87–93 (in Russian).
2. Braman S.S. The global burden of asthma. *Chest*. 2006; 130 (Suppl. 1): 4–12.
3. Rodrigo G.J., Castro-Rodríguez J.A. What is the role of tiotropium in asthma? A systematic review with meta-analysis. *Chest*. 2015; 147 (2): 388–396. DOI: 10.1378/chest.14-1698.
4. Fardon T., Haggart K., Lee D.K., Lipworth B.J. 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.
5. Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (18): 1715–1726.
6. Bateman E.D., Kormmann O., Schmidt P. et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (2): 315–322.
7. Kerstjens H.A., Disse B., Schröder-Babo W. et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (2): 308–314.
8. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (13): 1198–1207.
9. http://trials.boehringer-ingenelheim.com/trial_results/clinical_trials_overview/clinical_trial_result.c=i.i=6.html
10. Vogelberg C., Engel M., Moroni-Zentgraf P. et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. *Respir. Med.* 2014; 108 (9): 1268–1276.
11. Beeh K.-M., Moroni-Zentgraf P., Ablinger O. et al. Tiotropium Rеспимат in asthma: a double-blind, randomised, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma. *Respir. Res.* 2014; 15: 61.
12. Kerstjens H.A., Disse B., Schröder-Babo W. et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (2): 308–314.
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. www.ginasthma.com
14. Iwamoto H., Yokoyama A., Shiota N. et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1379–1382.

** Недостаточный контроль симптомов – наличие за последние 4 нед. минимум одного из признаков: дневные симптомы чаще 2 раз в неделю, использование бронхолитических препаратов по потребности чаще 2 раз в неделю, минимум 1 пробуждение ночью из-за БА, любые ограничения активности из-за БА (GINA, 2014).

15. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2014. www.goldcopd.com
16. de Marco R., Pesce G., Marcon A. et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS ONE*. 2013; 8 (5): e62985. DOI:10.1371/journal.pone.0062985.
17. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). <http://www.ginasthma.org>
18. Soler-Cataluña J.J., Cosío B., Izquierdo J.L. Consensus document on the overlap phenotype COPD – asthma in COPD. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (9): 331–337.
19. Magnussen H., Bugnas B., van Noord J. et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir. Med.* 2008; 102: 50–56.
20. Magnussen H., Bugnas B., van Noord J. et al. COPD and concomitant asthma: Efficacy of tiotropium in different age, PEFR variability and bronchodilator responsiveness groupings. *ATS International Conference*; 2008: Abs. 649.
21. Yoshida M., Nakano T., Fukuyama S. et al. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26: 159–166.
22. Catterall J.R., Rhind G.B., Whyte K.F. et al. Is nocturnal asthma caused by changes in airway cholinergic activity? *Thorax*. 1988; 43: 720–724.
23. Coe C.I., Barnes P.J. Reduction of nocturnal asthma by an inhaled anticholinergic drug. *Chest*. 1986; 90: 485–488.
24. Cox I.D., Hughes D.T., McDonnell K.A. Ipratropium bromide in patients with nocturnal asthma. *Postgrad Med. J.* 1984; 60: 526–528.
25. McNicholas W.T., Calverley P.M.A., Lee A. et al. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 825–831.
26. Di Lorenzo G., Mansueto P., Ditta V. et al. Similarity and differences in elderly patients with fixed airflow obstruction by asthma and by chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2008; 102 (2): 232–238.
27. Peters S.P., Bleecker E.R., Kunselman S.J. et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (5): 1068–1074.
28. ten Brinke A., Zwinderman A.H., Sterk P.J. et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 744–748.
29. Busacker A., Newell J.D. Jr., Keefe T. et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest*. 2009; 135: 48–56.
30. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
31. Bedard M.E., Brouillard C., Pepin V. et al. Tiotropium improves walking endurance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 265–271.
32. Feschenko Y., Yashyna L., Gorovenko N. et al. Influence of combined antiasthmatic basic therapy on hyperinflation in patients with severe bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (Suppl.): 553–554.
33. Miota J., Barbara C., Cardoso J. et al. Tiotropium improves FEV₁ in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (1): 146–151.
34. Ahmad Z., Singh S.K. Relative and additional bronchodilator response of salbutamol and ipratropium in smoker and nonsmoker asthmatics. *J. Asthma*. 2010; 47 (3): 340–343.
35. Rebordosa C., Kogevinas M., Guerra S. et al. ADRB2 Gly16Arg polymorphism, asthma control and lung function decline. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (5): 1029–1035.
36. Park H.W., Yang M.S., Park C.S. et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy*. 2009; 64: 778–783.

Поступила 27.05.15

УДК 616.248-085.234(072)

Received May 27, 2015

UDC 616.248-085.234(072)

Информация об авторах

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России, академик РАН; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе, зав. клиническим отделом ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М.Сеченова"; тел.: (985) 190-17-00; e-mail: 1901700@gmail.com

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор кафедры ФДПО пульмонологии ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова" Минздрава России, зав. лабораторией реабилитации и исследования качества жизни ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Author information

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of the Russian Science Academy, Director of Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, the Chairman of the Russian Respiratory Society, Chief Therapist and Pneumologist of the Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Department, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Aysanov Zaurbek Ramazanovich, MD, Professor, Head of Department of Clinical Physiology and Clinical Trials, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Arkhipov Vladimir Vladimirovich, MD, Professor, State Institution "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (985) 190-17-00; e-mail: 1901700@gmail.com

Belevskiy Andrey Stanislavovich, MD, Professor of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Nenasheva Natal'ya Mikhaylovna, MD, Professor of Chair of Clinical Allergology, State Budget Educational Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com