

**М. М. Островський**  
**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРОПІУ**  
**В ЛІКУВАННІ ХОЗЛ ТА АСТМИ**

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»*

Діяльність будь-якого органу людини регулюється збалансованим впливом двох відділів вегетативної нервової системи — симпатичної та парасимпатичної. У дихальних шляхах парасимпатична нервова система представлена гілками блукаючого нерва, а симпатична — гілками бронхіального сплетення. Основними нейротрансмітерами симпатичної нервової системи є норадреналін та адреналін, що діють на  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренорецептори. Для парасимпатичної нервової системи основним медіатором є ацетилхолін, дія якого опосередковується через нікотинові (Н) та мускаринові (М) холінергічні рецептори.

Що стосується респіраторної системи, то у фізіологічному стані нижні дихальні шляхи людини знаходяться під постійним впливом парасимпатичної нервової системи, яка через  $M_1$ - та  $M_3$ -рецептори реалізує бронхоконстрикторний ефект, підтримуючи гладку мускулатуру бронхів у тонусі й визначаючи певний просвіт дихальних шляхів. Також через холіноорецептори забезпечується стимуляція секреції трахеобронхіальних залоз. Через  $\beta_2$ -адренорецептори за необхідності реалізується ситуативний бронходилатаційний ефект.

Холінергічна іннервація найкраще представлена на рівні бронхів великого і середнього калібру і меншою мірою на рівні периферичних бронхів, де переважає роль  $\beta_2$ -адренорецепторів. Сумарний просвіт центральних дихальних шляхів значно менший, ніж периферичних. Він складає всього близько 2 см<sup>2</sup>, тоді як загальний просвіт бронхів одинадцятої генерації становить 7,5 см<sup>2</sup>, а бронхів шістнадцятої генерації — 225 см<sup>2</sup>. Тому на частку великих бронхів припадає приблизно 90% від загального опору дихальних шляхів, і навіть незначне звуження їх діаметру призводить до суттєвого обмеження повітряного потоку.

Слід також зазначити, що на відміну від  $\beta_2$ -адренорецепторів, що схильні до десенситизації та скорочення їх числа, М-холіноорецептори зберігають свою чутливість на постійному рівні.

Отже, досягти бронходилатації можна двома шляхами: стимуляцією  $\beta_2$ -адренорецепторів та блокуванням  $M_1$ - та  $M_3$ -рецепторів. Чи є між цими шляхами клінічно значуща різниця?

Варто пригадати, що в патогенезі бронхообструкції при ХОЗЛ виділяють два ключових компонента — зворотний та незворотний. Зворотний компонент представлений переважно тривалою вагус-опосередкова-

ною констрикцією великих та середніх бронхів, що зумовлена підвищенням тонулу блукаючого нерву, збільшенням чутливості холінергічних  $M_1$ - і  $M_3$ -рецепторів та дисфункцією  $M_2$ -рецепторів. Відомо, що тонулу блукаючого нерва у хворих на ХОЗЛ навіть поза загостренням вищий, ніж у здорових осіб. Контроль цієї бронхоконстрикції є визначальним моментом у лікуванні ХОЗЛ, адже без ефективного подолання підвищеного опору крупних бронхів важко усунути бронхообструктивний синдром та забезпечити доставку до периферичних мішеней інших лікувальних засобів з інгаляційним шляхом введення. Другий компонент зворотної бронхообструкції при ХОЗЛ — гіперсекреція слизу, що також опосередковується  $M_3$ -рецепторами.

Основні незворотні патологічні зміни у хворих на ХОЗЛ відбуваються на рівні дрібних периферичних дихальних шляхів. Стінки бронхіол втрачають зв'язок з еластичним каркасом, в ролі якого виступають альвеолярні перегородки, які також піддаються руйнуванню. Таким чином під час видиху, коли тиск у грудній клітці стає позитивним, частина бронхіол піддається колапсу, що перешкоджає нормальному випорозненню легень. Все це призводить до формування повітряних пасток і збільшенню залишкової ємності легень.

У пацієнтів з важко контрольованою бронхіальною астмою в результаті тривалого перебігу захворювання з часом розвиваються органічні зміни в стінці бронхів, приєднується необоротна обструкція, посилюється вплив парасимпатичної вегетативної нервової системи. Тим самим зворотна бронхіальна обструкція при ХОЗЛ та бронхіальній астмі, що викликана констрикцією великих та середніх бронхів та гіперсекрецією слизу, може бути ефективно усунена та попереджена за рахунок призначення антихолінергічних препаратів, що є конкурентними антагоністами ацетилхоліну. Найбільш відомим холінолітиком тривалої дії, що застосовується при бронхообструктивній патології, є тіотропій (Спірива). Цей препарат є високо селективним по відношенню до  $M_1$ - та особливо до  $M_3$ -рецепторів, а зі зв'язку з  $M_2$ -рецепторами вивільнюється швидко, що забезпечує більшу ефективність та кращий профіль безпеки.

Отже, Спірива — це основна терапія ХОЗЛ, оскільки цей препарат впливає на зворотний компонент патогенезу ХОЗЛ, а при важко контрольованій бронхіальній астмі це значне підсилення базисної терапії (ІКС/ТДБА).