

М. М. Островський
РОЛЬ ТІОТРОПІУ БРОМІДУ В ЛІКУВАННІ ХОЗЛ З ТОЧКИ ЗОРУ
ООНОВЛЕНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ GOLD 2017 РОКУ

Івано-Франківський національний медичний університет

Загострення ХОЗЛ є головною причиною госпіталізації, погіршення якості життя пацієнтів та смерті, яка при розвитку фази загострення досягає 5 %. У пацієнтів під час загострень відмічається підвищення рівня цитокінів, що призводить до посилення активності запального процесу та зростання ризику повторних загострень. Це проявляється значним зниженням ОФВ₁, більш тривалими і частими госпіталізаціями, більш вираженими і торпідними до лікування симптомами, більш тяжким перебігом наступних загострень – таким чином, замикається патологічне коло. Загострення частішими й тяжкими стають при наростанні тяжкості захворювання. Ймовірність виживання значно вища у пацієнтів без загострень, ніж у пацієнтів, які мають тяжкі загострення. Середній показник виживання після одного тяжкого загострення складає всього 3,6 років.

Зворотний компонент бронхіальної обструкції контролюється парасимпатичним відділом вегетативної нервової системи, тonus якої при ХОЗЛ закономірно підвищений. У дихальних шляхах людини парасимпатична нервова система представлена гілками блукаючого нерва, що супроводжують бронхіальне дерево на всьому його протязі. Саме вагусний бронхомоторний тonus стратегічно визначає стан гладких м'язів дихальних шляхів, а отже, є важливим чинником, що визначає діаметр просвіту дихальних шляхів. Холінергічна іннервація найпоширеніша на рівні бронхів великого і середнього калібру і меншою мірою – на рівні периферійних бронхів. Ендogenous нейротрансмітером холінергічних нервових закінчень є ацетилхолін, дія якого опосередковується через нікотинові та особливо мускаринові холінергічні рецептори, що мають велике значення, тому що через них реалізується бронхоконстрикторний ефект парасимпатичної нервової системи, а також стимуляція секреції трахеобронхіальних залоз. Мускаринові рецептори містяться, переважно, на ефекторних клітинах, які отримують іннервацію від постгангліонарних парасимпатичних нервів. Відомо як мінімум 5 підтипів мускаринових рецепторів, у легенях людини їх 3. М1-рецептори розташовані в перибронхіальних гангліях, їхня стимуляція полегшує передачу сигналу від пре- до постсинаптичних волокон. М2-рецептори локалізовані на постгангліонарних нервових волокнах, а М3-рецептори містяться на клітинах – ефекторах (гладкі м'язи, секреторні клітини). Через М1- і М3 – рецептори реалізується бронхоконстрикторний ефект парасимпатичної нервової системи, а також стимуляція секреції трахеобронхіальних залоз. З іншого боку, за даними Р. J. Barnes et al. (2004), М2-рецептори є авторецепторами і їхня активація за механізмом зворотного зв'язку призводить до пригнічення вивільнення ацетилхоліну з холінергічних волокон і, таким чином, обмежує бронхоконстрикторний та секреторний ефекти парасимпатичної стимуляції.

Таким чином, ідеальний антихолінергічний препарат повинен інгібувати виключно М1- і М3-рецептори і не впливати на активність М2-рецепторів. До таких лікарських середників станом на сьогодні відносять також і тіотропію бромід, який є представником нової генерації антихолінергічних препаратів і, як його попередник іпратропій бромід, належить до четвертинних амонієвих сполук. Даний препарат діє на головний і чи не єдиний зворотний механізм недуги – холінергічну бронхоконстрикцію.

Зниження частоти загострень, а відтак і госпіталізацій, є свідченням якості лікування хворих на ХОЗЛ і сприяє сповільненню прогресування патології. Особливої уваги, заслуговують дані стосовно впливу лікування з використанням пролонгованих бронхолітиків на частоту загострень ХОЗЛ.

На даний час існує достатньо доказів ефективності тіотропію в профілактиці загострень ХОЗЛ. Достовірне зниження частоти загострень було досягнуто в ранніх плацебо-контрольованих дослідженнях із використанням тіотропію (Casaburi R. et al., 2002; Dusser M. et al., 2006), причому в пацієнтів із менш тяжким ступенем ХОЗЛ вплив на частоту загострень був більш вираженим, на підставі чого був зроблений висновок про доцільність раннього призначення тіотропію після встановлення діагнозу ХОЗЛ. У дослідженні POET тіотропій перевершив сальметерол по впливу на частоту всіх загострень ХОЗЛ (Vogelmeier C. et al., 2011). У дослідженні INVIGORATE тіотропій у дозі 18 мкг/добу достовірно переважав індакатерол у дозі 150 мкг / добу: 29 % щодо помірних і тяжких загострень ХОЗЛ на рік (Decramer M. et al., 2013). У дослідженні SHINE порівнювали ефективність терапії фіксованою комбінацією 110 мкг індакатерола + 50 мкг глікопіронію, тіотропію в дозі 18 мкг / добу і плацебо. Хоча в дизайні не було передбачено статистичного співставлення частоти загострень, тіотропій не поступався фіксованій комбінації двох бронходилататорів і перевершував їх по ефективності (Bateman E. D. et al., 2013). У дослідженні SPARK статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей між групами фіксованої комбінації індакатерол + глікопіроній, глікопіроній і тіотропію бромід за впливом на частоту загострень (Wedzicha J. A. et al., 2013). Згідно субаналізу масштабного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження UPLIFT тіотропію бромід допомагав пацієнтам залишатися в зоні низького ризику загострень та допомагав переводити пацієнтів із зони високого ризику в зону низького ризику через зменшення кількості загострень ХОЗЛ. Таким чином, тіотропій надає потужний вплив на частоту загострень ХОЗЛ.

Ураховуючи вищезазначені факти та завдяки багатовекторності свого впливу на різноманітні патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу, значний клінічний досвід у цілому світі та в Україні, тіотропію бромід залишається засобом базової терапії ХОЗЛ також і в оновленому міжнародному керівництві GOLD 2017 року.