

Подвійна бронходилатація: момент істини в лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень

М.М. Островський

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76000;

тел.: +38 (067) 979-66-90; факс: +38 (034) 271-20-62; e-mail: mykola.m.ostrovsky@gmail.com

Сучасні міжнародні рекомендації «Глобальна ініціатива з діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень» (GOLD) перегляду 2017 р. внесли деякі зміни як в розуміння самого захворювання, так і до підходів ведення хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). В останній редакції GOLD подвійна бронходилатація за допомогою комбінованих бронхолітичних препаратів є першою лінією підтримувальної терапії у більшості пацієнтів з ХОЗЛ. Але чому це так і чи є подвійна бронходилатація моментом істини в лікуванні ХОЗЛ?

На даний час відомі різні фенотипи ХОЗЛ, наприклад, такі як емфізематозний, бронхітичний, нейтрофільний, еозинофільний і деякі інші. Якщо брати класичний перебіг ХОЗЛ зі всіма притаманними йому ознаками (незворотня обструкція, нейтрофільний тип запалення, гіперінфляція тощо), то, безумовно, подвійна бронходилатація за допомогою комбінованих бронхолітичних препаратів є цілком виправданою як підтримувальна терапія першої лінії. Звичайно, є окремі групи пацієнтів (наприклад, з високим рівнем еозинофілів у крові), які потребують додавання до бронхолітичної терапії інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС).

Однак, повертаючись до подвійної бронходилатації, давайте розберемося, чому комбіновані препарати, які у своєму складі містять холінолітик тривалої дії та β_2 -агоніст тривалої дії, і зокрема фіксована комбінація тіотропію з олодатеролом, що зареєстрована в Україні під торговою назвою Спіолто® Респігат®, є дійсно ефективною підтримувальною терапією при ХОЗЛ.

Ми чітко знаємо, що є два шляхи іннервації бронхолегеневої системи – це симпатична та парасимпатична іннервація. Мускаринові холінорецептори, що належать до парасимпатичної нервової системи, розташовані переважно в крупних бронхах, а β_2 -адренорецептори, які є складовою симпатичної нервової системи, – на рівні дрібних бронхів. До останнього часу вважалося, що при ХОЗЛ до патологічного процесу найбільшим чином залучаються крупні бронхи, але з 2017 р. нова версія міжнародних рекомендацій GOLD каже, що патологічні зміни також зачіпають

дрібні бронхи та навіть альвеоли. Таким чином, виходячи з цього, для ефективного впливу на патологічний процес нам потрібен не лише холінолітик тривалої дії, а й β_2 -агоніст тривалої дії. Чому це так?

Зворотній компонент бронхіальної обструкції представлений запальним набряком слизової оболонки дихальних шляхів, скупченням клітин запалення, слизу і плазми в просвіті бронхів, спазмом гладеньких м'язів і контролюється парасимпатичним відділом вегетативної нервової системи, тонус якої при ХОЗЛ закономірно підвищений. Про це ще казав фахівець з пульмонології світового рівня Р. J. Barnes. Саме вагусний бронхомоторний тонус стратегічно визначає стан гладеньких м'язів дихальних шляхів, а отже, є важливим чинником, що визначає діаметр просвіту дихальних шляхів.

Загальний просвіт центральних дихальних шляхів значно менший, ніж периферійних. На частку великих бронхів припадає приблизно 90% від загального опору дихальних шляхів, оскільки їх сумарний просвіт – близько 2 см² – значно менший, ніж загальний просвіт периферійних бронхів. Тому навіть незначна зміна тону великих бронхів може призвести до суттєвої зміни загального опору дихальних шляхів. Також сила бронхіального опору залежить від довжини, поперечного розрізу і форми дихальних шляхів. Нерівності, перегини, звуження бронхів, особливо при великих швидкостях руху повітря, переводять ламинарний потік у турбулентний, при якому звуження бронхів позначається на збільшенні бронхіального опору ще більше. Це все впливає на кінцеву високу швидкість руху повітря в термінальних бронхіолах та руйнівний вплив його на альвеоли. З часом у пацієнтів з ХОЗЛ розвивається гіперінфляція внаслідок порушення еластичної підтримки альвеол, підвищення бронхіального опору, спазму та опору дрібних бронхів і неповного випорожнення альвеол під час фази видиху.

Для того щоб зменшити опір крупних бронхів за рахунок бронходилатації та зменшення гіперсекреції слизу, потрібно використовувати холінолітик тривалої дії. Але щоб зменшити опір та спазм дрібних бронхів і їх гіперреактивність, треба використовувати

вже β_2 -агоніст тривалої дії. Таким чином, подвійна бронходилатація за допомогою фіксованої комбінації бронходилаторів і зокрема Спіолто® Респімат® (тіотропій + олодатерол) дає змогу пацієнту полегшити вдих і видих за рахунок бронходилатації та зменшення опору крупних і дрібних бронхів, зменшення гіперінфляції та «повітряних пасток», зменшення задишки, впливу на ремоделювання і запальний процес.

Чому ще комбінація двох типів бронхолітиків тривалої дії є фармакологічно успішною?

По-перше, при додаванні β_2 -агоніста до холінолітика знижується вивільнення ацетилхоліну за рахунок зміни холінергічної нейрональної передачі пресинаптичними β_2 -адренорецепторами, що призводить до посилення релаксації гладенької мускулатури бронхів, спричиненої холінолітиками.

По-друге, при додаванні холінолітика до β_2 -агоніста може зменшуватись констрикторний ефект ацетилхоліну, вивільнення якого модулюється β_2 -адреноагоністами, і посилюватись бронходилатація, зумовлена β_2 -адреноагоністами за допомогою прямої стимуляції β_2 -адренорецепторів.

Ефективність впливу фіксованої комбінації бронхолітиків Спіолто® Респімат® (тіотропій + олодатерол) на гіперінфляцію, задишку та фізичну витривалість доведена результатами клінічних досліджень

у порівнянні з плацебо та тіотропієм. Так, в одному з досліджень (Beeh K.M. et al., 2015) Спіолто® Респімат® через 2,5 год після інгаляції зменшував залишковий об'єм легень на 675 мл на відміну від тіотропію та плацебо, у яких цей показник становив 486 мл та 70 мл відповідно. А через 22,5 год після інгаляції показник зменшення залишкового об'єму легень був для Спіолто® Респімат® 308 мл, для тіотропію – 67 мл, а на фоні плацебо навіть спостерігався приріст даного показника на 50 мл. В першому і другому випадку різниця між Спіолто® Респімат® та тіотропієм чи плацебо була статистично значимою ($p < 0,05$). В іншому клінічному дослідженні (Troosters T, et al., 2016) Спіолто® Респімат® у комплексі зі зміною способу життя та фізичними вправами покращував фізичну витривалість на 46 % ($p < 0,001$).

Ще слід зазначити, що Спіолто® Респімат® починає діяти вже впродовж 5 хв після першої інгаляції та його дія триває 24 год, а також приймається за допомогою інноваційного інгалятора Респімат.

З огляду на все вищесказане, можна стверджувати, що комбіновані препарати, які у своєму складі містять холінолітик тривалої дії та β_2 -агоніст тривалої дії, і зокрема фіксована комбінація тіотропію з олодатеролом (Спіолто® Респімат®), є дійсно ефективною підтримувальною терапією при ХОЗЛ.