

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТІОТРОПІУМ БРОМІДОМ ХВОРІХ НА РЕЗИСТЕНТНУ ДО ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТІОТРОПІУМ БРОМІДОМ ХВОРІХ НА РЕЗИСТЕНТНУ ДО ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ** – У статті наведено результати визначення стану системного імунітету у хворих на резистентну до загальноприйнятій терапії бронхіальну астму та його зміни при застосуванні в схемі їх лікування капсул для інгаляцій, що містять тіотропіум бромід.

**ЕФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТИОТРОПИУМ БРОМИДОМ БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ БРОНХІАЛЬНОЙ АСТМОЙ** – В статье приведены результаты определения состояния системного иммунитета у больных резистентной к общепринятой терапии бронхиальной астмой и его изменения при использовании в схеме их лечения капсул для ингаляций, содержащих тиотропиум бромид.

**EFFICACY OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH THERAPY RESISTANT BRONCHIAL ASTHMA WITH TIOTROPIUM BROMIDUM** – The article presents the values of systemic immunity status in patients with bronchial asthma, resistant to conventional treatment and its changes due to the treatment with tiotropium bromide containing capsules for inhalation.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, лікування, тіотропіум бромід.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, лечение, титропиум бромид.

**Key words:** bronchial asthma, treatment, tiotropium bromidum.

**ВСТУП** Бронхіальна астма (БА) – одне з найпоширеніших захворювань, яке призводить до суттєвого порушення якості життя, інвалідизації пацієнтів та значних економічних витрат. Захворюваність на БА серед дітей у світі сягає 15 %, а серед дорослого населення – 5–7 % [1]. Особливу проблему складає резистентна до терапії БА, на яку припадає близько 5–10 % усіх випадків захворювання [2]. Характерними ознаками тяжкої, резистентної до терапії БА, вважають відсутність можливості контролю задопомогою традиційних терапевтичних заходів, низьку легеневу функцію з тенденцією до її погіршення попри отримане лікування, тяжкі клінічні прояви, гормонозалежність або гормонорезистентність. Такий варіант БА характеризується постійністю або регулярністю денних і нічних симптомів, обмеженням життєвого стилю й суттєвим погіршенням якості життя хворого, збільшеннем частоти використання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії (4–8 та більше інгаляцій протягом доби), курсів прийому преднізолону, метилпреднізолону (більше 2–3 разів на рік), а також частими зверненнями за допомогою. Для лікування тяжкої, резистентної до терапії БА, на сьогодні рекомендують декілька різних режимів: високі дози інгаляційних кортикостероїдів, комбіновану терапію середніми дозами інгаляційних кортикостероїдів у поєднанні з пролонгованими  $\beta_2$ -агоністами, антагоністами лейкотрієнових рецепторів, пролонгованими теофілінами або холінолітиками тривалої дії [3]. Проте дані літературних джерел щодо впливу цих режимів на стан дихальної та імунної системи досить суперечливі.

Метою проведеної роботи було визначення стану системного імунітету у хворих на резистентну до терапії БА

та його зміни при застосуванні в схемі їх лікування капсул для інгаляцій, що містять тіотропіум бромід (спірива, Берінгер Інгельхайм Фарма, Австрія) [4]. За даними розробників, препарат “Спірива” протягом тривалого часу блокує М-холінерецептори 3-го типу. Ці рецептори є медіаторами тонусу гладких м'язів бронхіального дерева і секреції слизу. Через блокування таких рецепторів відбувається зниження тонусу гладких м'язів і розширення дихальних шляхів, внаслідок чого покращується показники зовнішнього дихання, зменшується задишка, скороочується потреба у прийомі  $\beta$ -агоністів короткої дії, значно знижується частота загострень [5–7, 10]. Прийом спірива значно поліпшує якість життя пацієнтів [8–10].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Учасників дослідження було поділено на дві групи:

– перша група – 20 пацієнтів, яким була призначена терапія флютиказону пропіонату в дозі 500 мкг та салметеролу 50 мкг по 1 інгаляції 2 рази на день (без тіотропіуму);

– друга група – 20 пацієнтів, яким була призначена терапія флютиказону пропіонату в дозі 500 мкг та салметеролу 50 мкг по 1 інгаляції 2 рази на день та тіотропіуму броміду (спірива) 18 мкг по 1 інгаляції на день.

Функцію зовнішнього дихання вивчали при обстеженні за допомогою комплексу “Кардіо-Спіро” 1 раз на місяць протягом року. Стан системного імунітету у хворих на резистентну до терапії БА досліджували двічі – до початку застосування одного з двох режимів лікування та через 12 місяців його проведення. Для оцінки стану імунної системи визначали відносний та абсолютний вміст лімфоцитів, проводили фенотипування (визначення рівня експресії поверхневих клітинних антигенів) головних популяцій лімфоцитів: Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів та природних кілерів. Визначали вміст у периферійній крові клітин, що мають мембрани фенотипи CD3+19- (пан-Т-клітини), CD4+8- (T-хелпери/індуктори), CD4-8+ (T-супресори цитотоксичні клітини) та CD3-19+ (В-клітини). Для обчислення абсолютноого вмісту в периферійній крові окремих популяцій лімфоцитів користувалися показниками кількості лімфоцитів, визначеними після мікроскопії мазків периферійній крові. Стан В-системи імунітету оцінювали шляхом визначенням концентрації імуноглобулінів (Ig) та вмістом В-лімфоцитів (CD22+ЛФ), концентрацією імуноглобулінів A, M та G за методом Y. Manchini та співавт. у модифікації Л. С. Когосової та Ю. О. Матвієнко і рівнями ЦК у сироватці крові за методом V. Haskova та співавт.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 з використанням t-критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Поліпшення стану В-системи імунітету після лікування серетидом виявлялося активацією синтезу Ig M та G, а вміст В-лімфоцитів у цій групі залишався підвищеним (табл. 1). Суттєвих змін в системі нейтрофіль-

них гранулоцитів у пацієнтів цієї групи зафіковано не було (табл. 2).

Абсолютний та відносний вміст еозинофілів у них майже нормалізувався, але це покращення супроводжувалося подальшим виснаженням функціонального резерву цих клітин (табл. 2).

У пацієнтів другої групи, які крім серетиду додатково отримували спіриву, на відміну від хворих першої групи, через 2 місяці лікування не спостерігали ані лімфоцитозу, ані надмірного вмісту Т-лімфоцитів у крові, ані активації хелперної субпопуляції Т-клітин (табл. 1). Проте зменшення у них кількості В-лімфоцитів до контрольних значень супроводжувалося по-

дальнім пригніченням синтезу специфічних імуно-глобулінів А та G (табл. 1).

Про тенденції до стихання нейтрофільного запального процесу в пацієнтів, у лікуванні яких застосовували комбінацію серетиду та спіриви, свідчило зникнення нейтрофільного зсуву вліво, що мав місце до початку лікування, але і поглинальна здатність НФ, і їх метаболічна активність залишалися підвищеними (табл. 2). У хворих цієї групи також мала місце нормалізація вмісту еозинофілів в крові та виснаження функціонального резерву цих клітин, але пригнічення їх поглинальної здатності через 2 місяці лікування було не таким виразним, як у пацієнтів першої групи (табл. 2).

**Таблиця 1. Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на БА при різних методах лікування**

Показник	Група	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 12 місяців
ПОШвид., л/хв	Перша група	395,4±8,9	445,5±22,2*	466,7±8,9*	471,7±15,1*
	Друга група	392,1±11,1	485,3±13,1*	525,6±9,1**	561,7±11,1**
ОФВ1, %	Перша група	65,2±0,8	72,1±0,5*	72,4±0,4*	73,4±0,4*
	Друга група	66,7±0,7	75,8±0,8*	76,4±0,8**	81,2±0,5**

Примітки: 1. \* – достовірна різниця порівняно з показником до лікування ( $p<0,05$ );

2. \*\* – достовірна різниця порівняно з показником у першій групі ( $p<0,05$ ).

**Таблиця 2. Динаміка показників клітинної ланки імунітету при різному лікуванні**

Група	CD3, %		CD4, %		CD8, %		CD21, %	
	до лікування	через 12 місяців						
Перша	56,2±2,2	60,7±1,6*	31,3±2,5	32,9±1,2	26,1±2,3	28,1±1,3	10,2±2,3	11,1±0,8*
Друга	53,6±2,8	63,6±2,2*	30,5±1,7	37,9±1,4*	27,3±1,6	28,2±2,1	10,1±3,8	15,6±1,3**

Примітки: 1. \* – достовірність різниці з показником до лікування ( $p<0,05$ );

2. \*\* – достовірність різниці з показником у першій групі ( $p<0,05$ ).

**ВИСНОВКИ** У хворих на резистентну до терапії БА, в терапевтических схемах яких додатково до серетиду було застосовано капсули з порошком спіриви, імунологічна ефективність 2-місячного курсу лікування виявилася вищою, ніж в групі порівняння, пацієнти якої отримували лише серетид. Це проявлялося нормалізацією гемограми, більш суттєвим зменшенням ознак запального процесу, відновленням пригнічених показників Т-системи імунітету. Не виявлено позитивного впливу спіриви на функціональний стан еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові пацієнтів, хоча дисфункція цих гранулоцитів у хворих, які протягом 2-х місяців отримували комбінацію препаратів, виявилася менш виразною, ніж при ізольованому прийомі серетиду.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бронхиальная астма и ХОЗЛ: единство или противоположности / Н. Е. Моногарова, Е. В. Павлов, В. М. Валуцина, О. В. Семенджяева // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 20–22.
- Актуальные вопросы диагностики бронхиальной астмы: по материалам статьи Н. П. Княжеской "Бронхиальная астма: сложности диагностики". Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011. – № 1. // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 47–49.
- Наказ № 128 "Про затвердження клінічних протоколів

надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". – Київ, 2007. – 145 с.

4. Швайко Л. И. Длительнодействующий антихолинергический препарат тиотропий в лечении хронического обструктивного заболевания легких: новые данные об эффективности и безопасности / Л. И. Швайко // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 31–33.

5. A four-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease [Текст]/ D. P. Tashkin, B. Celli, S. Senn [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 1543–1554.

6. Decramer M. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial [Text] / M. Decramer, B. Celli, S. Kesten // Lancet. – 2009. – Vol. 374 (9696). – P. 1171–1178.

7. Troosters T. Tiotropium as a First Maintenance Drug in COPD: Secondary Analysis of the UPLIFT trial [Text] / T. Troosters, B. Celli, T. Lystig [et al.] // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 25.

8. Tashkin D. P. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety / D. P. Tashkin // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2010. – Vol. 16(2). – P. 97–105.

9. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: randomized trial / S. D. Aaron, K. L. Vandemheen, D. Ferguson [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 545–555.

10. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. Welte, M. Miravitles, P. Hernandez [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 741–750.

Отримано 20.09.12