

14. Кирющенко П.А. Особенности ведения женщин с аутоиммунной патологией к хорионическому гонадотропину человека / П.А. Кирющенко // Гинекология. - 2003. - Т. 5, № 5. - С. 222 - 224.
15. Кравченко О.В. Сучасні погляди на роль екстраембріональних структур у розвитку ембріона / О.В. Кравченко, Т.С. Булик // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2005. - Т. 4, № 3. - С. 72 - 76.
16. Лизин А.М. Морфофункціональна характеристика судинного русла плаценти при фізіологічній вагітності та у жінок із затримкою розвитку плода / А.М. Лизин // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". - 2005. - Вип.24. - С. 167 - 169.
17. Мельникова В.Ф. Инфекционные плацентиты, особенности плаценты как иммунного барьера / В.Ф. Мельникова, О.А. Аксенов // Архив патологии. - 1993. - Т. 55, № 5. - С. 78 - 81.
18. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей / Милованов А.П. - М.: Медицина, 1999. - 465 с.
19. Милованов А.П. Варианты патологической незрелости плаценты и их роль в развитии плода / А.П. Милованов, О.Ю. Захарова // Архив патологии. - 1988. - В. 5. - С. 92 - 99.
20. Милованов А.П. Молекулярные механизмы регуляции цитотрофобластической инвазии в маточно-плацентарной области / А.П. Милованов, А.К. Кириченко // Архив патологии. - 2001. - Т. 63, № 5. - С. 3 - 8.
21. Ситнікова В.О. Плацента як орган реалізації деяких загальнобіологічних закономірностей при гіпоксії плода / В.О. Ситнікова // Галицький лікарський вісник. - 2003. - Т. 10, № 4. - С. 92 - 94.
22. Benirschke K. Pathology of the human placenta / K. Benirschke, P. Kaufmann, R.N. Baergen. - 5-thed. - 2006. - New York: Springer. - 1070 p.
23. Charlock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation / D.S. Charlock-Jones, P. Kaufmann, T.M. Mayhew // Placenta. - 2004. - Vol. 25. - P. 103 - 113.
24. Chen C. P. Placental extracellular matrix: gene expression, deposition by placental fibroblasts and the effect of oxygen / C.P. Chen, J.D. Aplin // Placenta. - 2003. - Vol.22. - P.316 - 325.
25. Crocker I.P. Altered cell kinetics in cultured placental villous explants in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction / I.P. Crocker, D.M. Tansinda, P.N. Baker // J. Pathol. - 2004. - Vol. 204. - P. 11 - 18.
26. Graham C.H. Role of oxygen in the regulation of trophoblast gene expression and invasion / C.H. Graham // Placenta. - 1999. - Vol. 20. - P. 113.

Одержано 28.01.2013 року.

УДК: 616.223.002+616-071-059+547.914+576.8.007.3+616.24-073.173

## СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В ПУЛЬМОНОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

М.О. Кулинич-Міськів

*ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ТА МОДИФИКАЦИИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

М.О. Кулинич-Міськів

*ГВУЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"*

## CURRENT PROBLEMS OF TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

М.О. Kulynych-Miskiv

*SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University"*

**Резюме.** Наведено літературний огляд із проблем лікування хронічного обструктивного захворювання легень. Представлено рекомендації "Глобальна стратегія: діагностика, лікування і профілактика ХОЗЛ (GOLD), Європейського Респіраторного Товариства (ERS) та "Протокол надання медичної допомоги по діагностиці і лікуванню ХОЗЛ". Відзначено важливість використання сучасних технологій в лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень.

**Ключові слова:** *хронічне обструктивне захворювання легень, лікування, тіотропію бромід.*

**Резюме.** Приведен литературный обзор по проблемам лечения хронического обструктивного заболевания легких. Представлены рекомендации "Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика ХОЗЛ (GOLD), Европейского респираторного общества (ERS) и "Протокол оказания медицинской помощи по диагностике и лечению ХОЗЛ. Отмечена важность использования современных технологий в лечении хронического обструктивного заболевания легких.

**Summary.** An overview of literature on the problems of treatment of chronic obstructive pulmonary disease is provided. Recommendations on "Global Strategy: diagnosis, treatment and prevention of COPD (GOLD), European Respiratory Society (ERS) and a protocol of care for diagnosis and treatment of COPD are presented. The importance of using modern technologies in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease is noted.

**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease, treatment, tiotropium bromide.*

Мультифакторність та взаємопотенціювання механізмів розвитку й прогресування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), а часто й генерація системних проявів патології вимагають постійної уваги медичної громади до пошуків нових дієвих препаратів чи раціоналізації

вже існуючих програм терапії з метою підвищення ефективності лікування [3]. На нашу думку, вимальовується чітка аналогія й у рубриці самого ХОЗЛ, яке краще підтримувати у фазі ремісії, чим застосовувати активну терапію при дестабілізації перебігу та розвитку фази загострення. Власне

на швидку ліквідацію тригерів фази загострення та, головне, на підтримання стабільного перебігу досліджуваної нами патології, що достовірно мінімізує соціально-економічні навантаження й на пацієнта, й на лікувально-профілактичні заклади, повинні бути скеровані підходи до комплексного лікування ХОЗЛ [1, 3, 9]. Проте, не дивлячись на значні економічні витрати, пов'язані з хронічним обструктивним захворюванням легень, кошти на дану недугу витрачаються нерационально, а її лікування і до сьогодні залишається проблемним як у плані забезпечення медикаментозними засобами (враховуючи їх вартість та відсутність централізованих загальнодержавних програм фінансування), так і в плані наступності лікування, розуміння необхідності постійного медикаментозного впливу (після виходу пацієнта із фази загострення - потреби призначення базової терапії у фазі ремісії та дотримання її). Так, за даними провідних вчених у галузі пульмонології, 74% економічного збитку при хронічному обструктивному захворюванні легень належить втраті робочих днів внаслідок непрацездатності, 12% становлять витрати на амбулаторне лікування, близько 7% - на госпітальний етап надання медичної допомоги [6, 12, 13, 30]. Окремо хочемо наголосити, що витрати на медикаментозну базову терапію при хронічному обструктивному захворюванні легень (а це найбільш економічно перспективна й доцільна ланка впливу, адже базова терапія достовірно подовжує фазу ремісії, а відтак і зникає потреба у витратах з причин непрацездатності, стаціонарного лікування і т.д.) становлять лише 7%, а це втричі менше, ніж при бронхіальній астмі, хоча сумарні економічні витрати на ХОЗЛ у 2,2 рази перевищують витрати на лікування бронхіальної астми, майже в 4 рази – пневмоній та більш, ніж у 18 разів – туберкульозу [12, 13, 30, 37].

Таким чином, безперечно, недостатній об'єм базової терапії буде провокувати прогресування захворювання, сприятиме дестабілізації перебігу, більш частим і тривалішим загостренням недуги та розвитку інших незворотних ускладнень, а значить інвалідизації й летальності при ХОЗЛ [3, 11, 26].

Комплексне патогенетичне лікування цієї патології повинно враховувати весь багатовекторний спектр механізмів становлення і прогресування запального процесу в дихальному тракті та сприяти підвищенню резистентності макроорганізму в умовах дії пошкоджуючих зовнішніх впливів [3, 9, 11, 18, 26, 33]. Нам абсолютно імпонує думка Ю.І. Фещенка та співав., що в лікуванні ХОЗЛ пріоритетним має бути інгаляційний шлях доставки лікарських препаратів [10]. На сьогодні інгаляційна терапія – один із найчастіше використовуваних методів лікування хворих на бронхообструктивну патологію, який застосовується для створення необхідної концентрації лікарської речовини в певній зоні респіраторного тракту, забезпечення місцевої активності препарату, мінімального накопичення ліків в інших органах і системах організму [10]. Таким чином досягається максимальна ефективність при мінімальних фармакологічних витратах та побічних ефектах, оскільки саме інгаляційні системи надають оптимальну можливість для подачі лікувальних засобів безпосередньо в дихальну систему хворого [10].

Світова медична громадськість, проаналізувавши досвід останніх десятиліть, прийшла до заключення, що головні принципи терапії хворих на ХОЗЛ полягають у регулярності й постійності базової терапії відповідно до ступеня тяжкості перебігу захворювання; поступовому нарощуванню інтенсивності лікування залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання; варіабельності індивідуального підбору лікувальних програм залежно від відповіді на лікування, яку визначає ретельний моніторинг клініко-функціональних ознак захворювання [3, 37].

Ми цілком розділяємо думки Ю.І. Фещенка, Т.О.Перцевої, Л.О.Яшиної [4, 5], що дотримання зазначених вище

постулатів здатне максимально забезпечити досягнення провідних завдань у лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень:

- сповільнення прогресування хвороби;
- профілактика й лікування ускладнень, включно із загостреннями;
- покращення якості життя;
- підвищення толерантності до фізичних навантажень;
- зменшення симптомів хвороби;
- зниження смертності.

Хочемо наголосити, що до недавнього часу терапевтичні підходи при ХОЗЛ концентрувалися головним чином на зменшенні симптоматики, проте сьогодні вже не викликає найменших сумнівів, що лише одна бронходилатація, навіть стійка, не дозволяє в повній мірі досягнути поставлених цілей лікування. На думку провідних вчених існуючі нові терапевтичні напрямки дають можливість досягнення як короткотривалої цілі – зменшення задишки, так і стратегічної – покращення якості життя і зниження тяжких наслідків, особливо загострень хвороби та госпіталізацій [4, 5, 18, 26].

На жаль, згідно з результатами усіх проведених досліджень, недосяжною метою залишається зупинка прогресування хронічного обструктивного захворювання легень [4, 18]. На сьогодні кращим, чого можна досягнути для пацієнта, - це сповільнити швидкість прогресування патології [4, 18].

Дані оприлюднених до 2008 року наукових пошуків щодо тактики ведення хворих на ХОЗЛ не дали відповідей на багато питань, а головне, вони не продемонстрували, що з допомогою раннього призначення адекватного лікування можна вплинути на перебіг хвороби і її прогноз [25]. Так, оцінка впливу фармакотерапії при ХОЗЛ (холінолітики короткої дії – іпратропій; антиоксиданти – N-ацетилцистеїн; інгаляційні глюкокортикостероїди) не виправдала сподівань дослідників, оскільки ці препарати не вплинули на швидкість зниження ОФВ1 [25, 39].

Деяко обнадійливими були повідомлення J.B.Soriano et al. та D.D.Sin et al., зроблені на підставі лише ретроспективного аналізу 9700 пацієнтів, у яких ішлося про те, що інгаляційні глюкокортикостероїди як у монотерапії, так і в комбінації з пролонгованими  $\beta_2$ -агоністами можуть знижувати загальну смертність у хворих на ХОЗЛ [39, 44].

Популяційне дослідження J.Garcia-Aymerich et al. показало, що регулярні фізичні навантаження сприяють зменшенню падіння ОФВ1 у курців, проте статистично значимої кореляції для всіх осіб досягнути не вдалося [34].

В 2005 році пульмонологічну громадськість сколихнула публікація A.Anzueto та співав. даних двох однорічних подвійних сліпих плацебо контрольованих досліджень ефективності терапії з використанням пролонгованого селективного М-холінолітика тіотропію броміду при ХОЗЛ, котрі вперше чітко продемонстрували можливість зниження швидкості падіння ОФВ1 [16]. На нашу думку результати, отримані авторами, можна пояснити тим, що за даними P.J.Barnes та співав. ХОЗЛ розцінюється як патологія із домінуючою холінергічною констрикцією, яка проявляється прогресуючою бронхіальною обструкцією, зворотною лише частково [20, 40]. Зворотний компонент бронхіальної обструкції представлений запальним набряком слизової оболонки дихальних шляхів, зкупченням клітин запалення, слизу і плазми в просвіті бронхів, спазмом гладеньких м'язів і контролюється парасимпатичним відділом вегетативної нервової системи, тонує якої при досліджуваній нами патології закономірно підвищений [20, 22, 40].

У дихальних шляхах людини парасимпатична нервова система представлена гілками блукаючого нерва, що супроводжують бронхіальне дерево на всьому його протязі [14]. Саме вагусний бронхомоторний тонує стратегічно визначає стан гладеньких м'язів дихальних шляхів, а отже, є важливим чинником, що визначає просвіт дихальних шляхів [14].

Холінергічна інервация найпоширеніша на рівні бронхів великого та середнього калібру і меншою мірою - на рівні периферійних бронхів [14]. Ендogenousним нейротрансмітером холінергічних нервових закінчень є ацетилхолін, дія якого опосередковується через нікотинові та мускаринові холінергічні рецептори [17, 20, 41, 43].

Мускаринові рецептори містяться переважно на ефекторних клітинах, які отримують інервацию від постгангліонарних парасимпатичних нервів [14, 20, 43]. Відомо як мінімум 5 підтипів мускаринових рецепторів, у легенях людини їх 3 [14, 20]. М1-рецептори розташовані в перибронхіальних гангліях, стимуляція їх полегшує передачу сигналу від пре- до постсинаптичних волокон [17]. М2-рецептори локалізовані на постгангліонарних нервових волокнах, а М3-рецептори містяться на клітинах – ефекторах (гладенькі м'язи, секреторні клітини) [17, 41]. Через М1- і М3-рецептори реалізується бронхоконстрикторний ефект парасимпатичної нервової системи, а також стимуляція секреції трахеобронхіальних залоз [14, 41]. З іншого боку, за даними P.J.Varnes та співав., М2-рецептори є авторецепторами та їх активація за механізмом зворотного зв'язку призводить до пригнічення вивільнення ацетилхоліну з холінергічних волокон і обмежує бронхоконстрикторний та секреторний ефекти парасимпатичної стимуляції [17].

Таким чином, ми, як і більшість вітчизняних та зарубіжних вчених, є прихильниками думки, що ідеальний антихолінергічний препарат повинен інгібувати виключно М1- і М3-рецептори і не впливати на активність М2-рецепторів. До таких лікарських середників станом на сьогодні відноситься тіотропію бромід, який є представником нової генерації антихолінергічних препаратів і, як його попередник іпратропію бромід, належить до четвертинних амонієвих сполук [38]. Даний препарат діє на головний і чи не єдиний зворотній механізм недуги – холінергічну бронхоконстрикцію, причому його холіноблокуюча дія приблизно в 10 разів перевершує таку іпратропію броміду [21, 38].

Нам імponує думка D.Tashkin та B.R.Cellі й співав. про те, що не залежно від досягнених успіхів, продовжують залишатися неясними ряд патогенетичних причин виникнення ХОЗЛ та дестабілізації його перебігу [28, 48]. Таким чином, перед світовою медичною наукою було поставлено проблему необхідності проведення нових більш глибоких, об'ємних і тривалих досліджень ХОЗЛ та оцінки можливості впливу використання інгаляційних глюкокортикостероїдів на загальну смертність пацієнтів, а пролонгованих холінолітиків на ступінь зниження пре- і постбронходилатаційного ОФВ1 у тривалих проміжках часу.

На наш погляд, одним із таких досліджень стало подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження у паралельних групах – TORCH [29]. Протягом 3 років у даному дослідженні взяли участь 6184 пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ОФВ1 менше 60% від належних величин) у віці 40-80 років, яких рандомізували на групи прийому пролонгованого  $\beta_2$ -агоніста, інгаляційного глюкокортикостероїду, чи комбінованого лікування цими обома препаратами, а також плацебо. Аналіз отриманих результатів показав, що через 3 роки загальна смертність у групі комбінованої терапії склала 12,6%, в групі плацебо – 15,2%, а в групах монотерапії пролонгованим  $\beta_2$ -агоністом та інгаляційним глюкокортикостероїдом – 13,55 і 16,0% відповідно [29].

Слід зазначити, що дане дослідження дало змогу вперше продемонструвати ефективність комбінованого використання пролонгованого  $\beta_2$ -агоніста й інгаляційного глюкокортикостероїду в плані покращення функції легень та якості життя [29]. Ми повністю підтримуємо думку Ю.І.Фещенка та співав., що отримані світовою наукою дані мають важливе значення, оскільки вони аргументовано довели можливість

ефективного впливу на хронічне обструктивне захворювання легень та на зниження смертності таких хворих. Особливо хочемо відзначити, що раніше побутувала думка, суть якої зводилася до того, що лікування досліджуваної нами патології може бути тільки симптоматичним [8].

Наступним кроком в еволюції поглядів на ХОЗЛ було рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження UPLIFT, в якому було доведено факт не тільки можливості зменшення проявів хвороби, а й сповільнення швидкості зниження ОФВ1 [31]. Необхідно вказати, що дане дослідження рахується найбільш широкомасштабним, оскільки в ньому проведено оцінку даних 5993 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II-IV стадій, впродовж 4-ох років. За даними M.Decramer та співав. (2008) використання поряд із традиційною терапією хронічного обструктивного захворювання легень пролонгованого селективного М-холінолітика тіотропію броміду забезпечило достовірне зниження смертності в процесі лікування на 16% через 4 роки. Цікавим є й факт, що призначення пролонгованих холінолітиків забезпечує падіння ОФВ1 до 40 мл/рік, а в групі контролю, де використовували інші бронхолітики та інгаляційні глюкокортикостероїди, даний показник був гіршим і склав 42 мл/рік [31].

Особливої уваги, на наш погляд, заслуговують дані стосовно впливу лікування з використанням пролонгованих бронхолітиків (М-холінолітиків та  $\beta_2$ -агоністів) на частоту загострень хронічного обструктивного захворювання легень, які розцінюються як ускладнення перебігу патології. В теперішній час згідно з міжнародними та вітчизняними рекомендаціями загострення хронічного обструктивного захворювання легень визначається, як відносно тривале (більше 24 годин) погіршення стану хворого, котре за своєю тяжкістю виходить за межі звичайної добової варіабельності симптомів, із гострим початком та потребою зміни звичної терапії. За даними Ю.І.Фещенка, загострення є головною причиною госпіталізації, погіршення якості життя пацієнтів із ХОЗЛ та смерті, яка при дестабілізації перебігу досягає 5% [4]. За даними P.J.Varnes та співав., Ю.І.Фещенка та співав. у пацієнтів під час загострень відзначається підвищення рівня цитокінів, що призводить до посилення активності запального процесу та зростання ризику повторних загострень, що виливается значним зниженням ОФВ1, більш тривалими і частими госпіталізаціями, більш вираженими і торпідними до лікування симптомами, більш тяжким протіканням наступних загострень – таким чином, замикається патологічне коло [4, 20]. Тому, ми абсолютно погоджуємося з думками провідних вчених, що зниження частоти загострень, а відтак і госпіталізацій є свідченням якості лікування хворих на ХОЗЛ і сприяє сповільненню прогресування патології [4].

Згідно з сучасними уявленнями ознаками загострення ХОЗЛ є посилення задишки та кашлю, збільшення продукції мокротиння й зміна її характеру (підвищення гнійності), а також зниження толерантності до фізичних навантажень.

Використання комбінації сальметерол/флютиказона пропіонат, за даними B.R.Cellі й співав. (2007), дозволяє зменшити кількість загострень на 25 % в рік, порівняно з плацебо ( $p < 0,001$ ), на 12% - порівняно з сальметеролом ( $p < 0,012$ ), на 9% - порівняно з флютиказона пропіонатом ( $p < 0,024$ ) і на 17%, порівняно із плацебо, знижується загальне число загострень, що потребують госпіталізації [29]. Отримані авторами дані дали певні надії як пацієнтам, так і медикам. Подальша якісна революція в плані лікування досліджуваної нами патології пов'язується із даними публікацій M.Decramer та співав. (2008), якими доведено, що використання тіотропію паралельно із використанням інших бронхолітиків та інгаляційних глюкокортикостероїдів забезпечує подальше достовірне зниження загострень на 14% ( $p < 0,001$ ) та подовжує час до виникнення першого загострення: до 16,7 місяців порівняно з 12,5 місяцями в групі

контролю ( $p < 0,05$ ) [31]. Крім того, тіотропії значно зменшують ризик загострення хвороби з подальшою госпіталізацією (співвідношення ризиків 0,86; ( $p < 0,002$ ) порівняно з контрольною групою [31, 42].

Отримані результати власне й аргументують те, що автори численних міжнародних та вітчизняних публікацій справедливо віднесли антихолінергічні препарати до першої лінії лікування ХОЗЛ [19, 21, 23, 32]. Чутливість М-холінорецепторів бронхів не зменшується з віком, а це є особливо важливим, оскільки надає можливість застосовувати холінолітики у хворих похилоді та старечого віку [10]. Суттєвою перевагою даної групи препаратів є відсутність кардіотоксичного ефекту, що дає можливість застосовувати їх у пацієнтів з циркуляторними та серцевими порушеннями [10, 27]. Характерні особливості препарату тіотропіуму броміду забезпечують використання його при широкому спектрі й бронхолегеневої патології, а простота та доступність інгаляційного пристрою дозволяє даному середньому посідати особливе місце в пульмонологічній практиці.

Холінолітичні препарати, будучи конкурентними антагоністами ацетилхоліну, блокують мускаринові рецептори в бронхах, попереджають та пригнічують бронхообструкцію, викликану підвищенням тону блукаючого нерва [25, 46]. Крім того, за даними W. Vincken, Л.О.Яшиної, селективні М-холінолітики мають властивість блокувати рефлекторний бронхоспазм, який виникає як наслідок дії подразнюючих речовин (пил, смоли і т.д.) і зменшують гіперсекрецію слизу бронхіальними залозами [14, 49].

Роботи науковців свідчать про те, що холінолітики мають деякі протизапальні властивості, що проявляється зменшенням хемотаксису нейтрофілів і продукції лейкотрієну B4 [47, 50]. Плейотропність фармакодинамічних та фармакокінетичних ефектів тіотропіуму броміду сприяють зменшенню ознак запалення дихальних шляхів та колонізації їх патогенними мікроорганізмами; покращенню бронхіальної прохідності; зниженню секреції слизу слизовими залозами і келихоподібними клітинами [35, 45].

Також важливими для розуміння впливу тіотропію на певні патогенетичні моменти перебігу ХОЗЛ є й повідомлення Р. J. Barnes та співав., Н. Г. Горовенко, що холінолітики регулюють деякі клітинні функції, секрецію, активність вільчастого епітелію, його проліферацію та диференціацію, міжклітинні взаємодії, продукцію цитокінів і медіаторів запалення [2, 18, 38, 47, 50]. Проте, вплив тіотропію на ендобронхіальні фактори неспецифічної резистентності та локальної імунної відповіді, динаміку колагену IV типу, поверхнево-активну фракцію системи сурфактанта легень, морфологічну перебудову слизових оболонок бронхів при ХОЗЛ II стадії залишається мало дослідженим.

Таким чином на сьогодні чітко відомі наступні особливості перебігу ХОЗЛ: падіння ОФВ1 швидше прогресує в молодих осіб (молодше 55 років), хоча це й протирічить моделі зниження функції легень (С. Flether, R. Peto, 1977); найбільш швидко ОФВ1 знижується у II стадії; швидкість падіння ОФВ1 залежить від вихідних розмірів легень і деяких расових відмінностей; зі швидкістю падіння ОФВ1 корелює індекс маси тіла (раніше було відомо тільки, що надмірна вага є предиктором тяжкого перебігу ХОЗЛ і смертності) [22].

У плані оптимізації терапевтичних програм хворих на ХОЗЛ фундаментальними залишаються наступні твердження: бронхолітики є основою терапії; фармакотерапія, в тому числі й базова терапія пролонгованими бронхолітиками, здатна сповільнити падіння ОФВ1 і тимчасово відновити втрачену функцію легень; використання бронхолітиків тривалої дії тіотропію і салметеролу (в комбінації з флутиказоном пропінатом) забезпечує покращення якості життя, зв'язаного зі здоров'ям і зменшує загальну смертність [15].

На наш погляд важливим є й факт, що максимальний позитивний терапевтичний вплив на затримку падіння ОФВ1

(зупинити і зробити крок назад) є можливим при ранніх стадіях хронічного обструктивного захворювання легень (для тіотропію  $p = 0,02$ ), у молодих осіб (менше 55 років), у тих, хто лікується вперше.

Як ми бачимо, стрімка еволюція легеневої патології та невпинний розвиток фармакологічної індустрії зумовлюють необхідність подальшого проведення сучасних досліджень взаємодії саногенетичних систем захисту макроорганізму в умовах, як агресії патологічних екзо- та ендогенних факторів, так і адаптації до них. Умови сьогодення висувають перед медичною громадськістю (пульмонологами, терапевтами, сімейними лікарями та ін.) завдання використання виважених, науково обґрунтованих і консолідованих програм діагностики ХОЗЛ на ранніх етапах, коли швидкість прогресування захворювання піддається значному зменшенню [7]. Ми цілком погоджуємося із думкою провідних вчених світу та нашої держави, що найближчими дієвими перспективами в сфері медикаментозного лікування є використання арсеналу вже існуючих пролонгованих бронхолітиків із ранніх I, а особливо II стадій хронічного обструктивного захворювання легень.

### Висновки

Враховуючи, вищезначені факти, ми мали підстави сподіватися, що за рахунок багатовекторності свого впливу на різноманітні патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу, тіотропії бромід, будучи засобом базової терапії, здатен проявити себе не тільки як пролонгований бронхолітик, а й показати інші проміненні точки свого прикладання. На нашу думку, патогенетично обґрунтоване використання обраного нами середника у лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень повинно потенціювати ефекти терапії, сприяти покращенню наслідків медикаментозної корекції через імовірний вплив на локальний захист та морфологічну перебудову слизової оболонки бронхів, процеси неоклагенезу, активність антиагентаційних факторів, пролонгувати фазу ремісії та стабілізувати перебіг хвороби, що визначає доцільність і перспективність даної роботи.

### Література

1. Айсанов З. Р. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа / З. Р. Айсанов, А. Н. Кокосов, С. И. Овчаренко // РМЖ.- 2001.- №1.- С.12-56.
2. Горовенко Н. Г. Перспективы диагностики и лечения ХОЗЛ в Украине / Н. Г. Горовенко // Здоров'я України.- 2009.- №23.- С.36-37.
3. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”
4. Островский Н. Н. Результаты UPLIFT – новые возможности в лечении хронических обструктивных заболеваний легких / Н.Н. Островский, Л.А. Яшина, Ю.И. Фещенко // Здоров'я України. – 2009, грудень. - №24.- С.30-31.
5. Перцева Т. О. Преимущества раннего и длительного лечения ХОЗЛ с применением тиотропия / Т. О. Перцева // Здоров'я України. – 2009, лютий. - №21.- С.8.
6. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001-2005 рр. / АМН України. Центр медичної статистики. Ін-т фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського. – К., 2006. – 45 с.
7. Резолюція IV з'їзду фізіатрів і пульмонологів України [Текст]: інформаційний лист / Інститут фізіатрії та пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України.- Київ, 2008. – 2с. [Резолюція]
8. Спирива® в лечении ХОЗЛ: новые доказательства эффективности и безопасности применения по результатам исследования UPLIFT / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // [Матеріали прес-конференції по проблемах діагностики і лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у світі та в Україні ] Здоров'я України. – 2008, жовтень. - №20.-С.11.
9. Фещенко Ю. И. Новые подходы в лечении и диагностике

- хронического обструктивного бронхита [Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, Київ 25-28 травня 2003р.] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмон. журн. - 2003. - №2. - С.7-13. [K117]
10. Фещенко Ю. И. Основы ингаляционной терапии при хроническом обструктивном заболевании легень та бронхіальний астмі / Ю. И. Фещенко, Т. О. Перцева, Л. И. Конопкіна. - К.2005, 72с.
11. Фещенко Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. - 2002. - № 1. - С. 5-10.
12. Фещенко Ю. И. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання / Ю. И. Фещенко // Нова медицина - 2005. - №1 - С. 18-20. [O1]
13. Хроническое обструктивное заболевание легких: можно ли предотвратить проблему? / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горovenko [и др.] // Здоров'я України. - 2006. - № 11-12. - С. 17-19.
14. Яшина Л. А. Сравнительная характеристика эффективности и безопасности комбинированных бронхолитиков: ипратропия бромид + фенотерол и ипратропия бромид+салбутамол / Л. А. Яшина //Здоров'я України. - 2006. - №21(154).-С.1-7.
15. Aaron S. D. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of COPD: a randomized trial / S. D. Aaron, K. L. Vandemheen, D. Fergusson, [et al ] // Ann Intern Med. - 2007. - Vol.146. - P.545-555.
16. Anzueto, A. Efficacy of tiotropium in the prevention of exacerbations of COPD / A. Anzueto, M. Miravittles // Ther Adv Respir Dis. - 2009. - Vol. 3. - P. 103-111
17. Barnes J. Peter. Distribution of Receptor Targets in the Lung / J. Peter Barnes // The Proceedings of the American Thoracic Society. - 2004.-№1.-P.345-351.
18. Barnes P. J. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities / P. J. Barnes // Proc Am Thorac Soc. - 2008. - Vol. 5. - P. 857-864.
19. Barnes P. J. The role of anticholinergics in COPD / P. J. Barnes // Am J Med. - 2004. - 117: suppl. 12A, P.24-32.
20. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // Eur Respir J. - 2003. - Vol. 22. - P. 672-688.
21. Barr R. G. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / R. G. Barr, J. Bourbeau, C. A. Camargo, and F. S. F. Ram // Thorax, October 1, 2006. - Vol. 61, №10. - P. 854 - 862.
22. Brusasco V. Reducing cholinergic constriction: the major reversible mechanism in COPD / V. Brusasco // Eur. Respir. Rev., December 1, 2006. - Vol. 15, №99. - P. 32 - 36.
23. Campbell S. C. Clinical aspect of inhaled anticholinergic therapy / S. C. Campbell // Respir Care. - 2000. - Vol.45. - P. 864-867.
24. Casarosa, P. Preclinical Evaluation of Long-Acting Muscarinic Antagonists: Comparison of Tiotropium and Investigational Drugs / P. Casarosa, T. Bouyssou, S. Germeyer, A. Schnapp, F. Gantner, M. Pieper // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2009. Vol. 330. - P. 660-668
25. Cazzola, M. From large clinical trials to management of COPD in the real world / M. Cazzola // Ther Adv Respir Dis. - 2009. - Vol.3. - P. 39-46
26. Celli B. R. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper / B. R. Celli, W. MacNee // Eur Respir J. - 2004. - Vol. 23. - P. 932-946.
27. Celli, B. Cardiovascular Safety of Tiotropium in Patients With COPD / B. Celli, M. Decramer, I. Leimer, U. Vogel, S. Kesten, D. P. Tashkin // Chest. - 2010. - Vol. 137. -P. 20-30.
28. Celli B. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with Tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes / B. Celli, R. Wallack, S. Wang // Thorax.-2003.-Vol.124.-P.1743-1748.
29. Celli B. R. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD results from the TORCH study / B. R. Celli, N. E. Thomas, J. A. Anderson et al. // Am J Respir Crit Care Med. 2008 Aug 15. - Vol. 178, №4. - P. 322-328.
30. Centers for Disease Control/National Center for Health Statistics. FastStats: chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Includes: chronic bronchitis and emphysema [Internet]. Hyattsville, MD: NCHS (accessed 2009 Mar 1). Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/copd.htm>
31. Decramer M. Clinical Trial Design Considerations in Assessing Long-Term Functional Impacts of Tiotropium in COPD^ The UPLIFT Trial / Mark Decramer, M. D. Bartolome Celli, Donald P. Tashkin, Romain A. Pauwels, Deborah Burkhart, Cara Cassino, and Steven Kesten // Eur Respir J April 2008. - Vol. 31. - P. 742-750.
32. Dusser D. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD / D. Dusser, M. L. Bravo, P. Iacono / Eur Respir J. - 2006. - Vol. 27. - P.547-55.
33. Fabbri L. M. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005 / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe, K. F.Rabe // Am J. Respir. Crit. Care Med. - 2006. - Vol. 173, №10. - P. 1056-1065.
34. Garcia-Aymerich J. Regular Physical Activity Modifies Smoking-related Lung Function Decline and Reduces Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Judith Garcia-Aymerich, Peter Lange, Marta Benet, Peter Schnohr and Josep M. Anty // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. -2007. - Vol. 175. - P. 458-463.
35. Gossens R. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD / R. Gossens, J. Zaagsma, H. Meurs, [et al ] // Respir Ses. - 2006. - Vol.7. - P.73.
36. Gossens R. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling / R. Gossens, I. S. Bos, J. Zaagsma, H. Meurs // Am J Respir Crit Care Med 2005. - №171. - P. 1096-1102.
37. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989> 2008. (Accessed 17 July 2009).
38. Gross N. J. Tiotropium Bromide / N. J. Gross // Chest, December 1, 2004. - Vol. 126, №6. - P. 1946 - 1953.
39. Keene, O. N. Lung function decline in COPD trials / O. N. Keene, B. Celli, J. A. Anderson, G. T. Ferguson, C. R. Jenkins, P. W. Jones, J. Vestbo, K. Knobil, J. C. Yates, P. M. A. Calverley // Eur Respir J. - 2009. - Vol.33. - P. 708-709.
40. MacNee W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / W. MacNee // Proceedings of the ATS, November 1, 2005. - Vol. 2, №4. - P. 258 - 266.
41. Matthiesen S. Muscarinic receptors mediate stimulation of human lung fibroblast proliferation / S. Matthiesen, A. Bahulayan, S. Kempkens [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. - 2006. - Vol. 35. - P. 621-627.
42. Miravittles M. Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT® studies / M. Miravittles, A. Anzueto // International Journal of COPD. 2009. - Vol. 4.-P.192-193.
43. Racke K. Control by cholinergic mechanisms / K. Racke, U. R. Juergens, S. Matthiesen // Eur J Pharmacol. - 2006. - Vol.533. - P.57-68.
44. Soriano J. B. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice / J. B. Soriano, J. Vestbo, N. B. Pride, V. Kiri, C. Maden, W. C. Maier // Eur Respir J. - 2002. - Vol.20. - P. 819-825.
45. Pertseva T. Influence of tiotropium bromide (TB) on mucociliary clearance (MCC) in patients with COPD / T. Pertseva, O. Lykholat, O. Gurzhiy // Abstract presented at European Respiratory Society (ERS) annual meeting, Vienna, Austria. 12-15 September, 2009.
46. Pieper M. P. Acetylcholine-induced proliferation of fibroblasts and myofibroblasts in vitro is inhibited by tiotropium bromide / M. P. Pieper, N. I. Chaudhary, J. E. Park // Life Sci. 2007 May 30. - Vol. 80, №24-25, P. 2270-2273.
47. Powrie D. I. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD / D. I. Powrie, T. M. Wilkinson, G. C. Donaldson [et al.] // Eur Respir J 2007. - Vol. 30. - P. 472-478.
48. Tashkin Donald. Long-term Treatment Benefits With Tiotropium in COPD Patients With and Without Short-term Bronchodilator Responses / Donald Tashkin, MD, FCCP and Steven Kesten, MD, FCCP // CHEST May 2003. - Vol. 123, № 5. - P. 1441-1449.
49. Vincken W. Bronchodilator treatment of stable COPD: long-acting anticholinergics / W. Vincken // Eur. Respir. Rev., September 1, 2005. - Vol. 14, №94. - P. 23 - 31.
50. Zaagsma J. Remodelling and inflammation in a guinea pig model of COPD: effects of tiotropium / J. Zaagsma, T. Pera, A. B. Zuidhof, R. Gossens, H. Maarsingh, H. Meurs // Abstract presented at European Respiratory Society (ERS) annual meeting, Vienna, Austria. 12-15 September, 2009.

Одержано 14.01.2013 року.