

loproteinase-9 / T. L. Barr, L. L. Latour, K.-Y. Lee [et al.] // Stroke. -2010.-Vol. 41, N 3. – P.123-128.

5. Chronically increased transforming growth factor- β 1 strongly inhibits hippocampal neurogenesis in aged mice / M. S. Buckwalter, M. Yamane, B. S. Coleman [et al.] // Am. J. Pathol.-2006.-Vol.169, N 1. – P.154-164.

6. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases / D.M. Basalyga, D.T. Simionescu, W. Xiong [et al.] // Circulation. -2004.-Vol. 110.-P. 3480–3487.

7. Elastin-derived peptides and TGF- β 1 induce osteogenic responses in smooth muscle cells / A. Simionescu, K. Philips, Vyavahare [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun.- 2005.-Vol. 334.-P. 524–532.

8. Endogenous transforming growth factor β 1 suppresses inflammation and promotes survival in adult CNS / M. Makwana, L.L. Jones, D. Cuthill [et al.] // J. Neuroscience.- 2007.-Vol. 27, N 42. – P.11201-11213.

9. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension / H.H. Dao, R. Essalihi, C. Bouvet [et al.] // Cardiovasc. Res.- 2005.-Vol. 66.-P. 307–317.

10. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic

hypertension and arterial stiffness / Yasmin, S.Wallace, C.M.McEniery [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.- 2005.-Vol.25.-P.372–378.

11. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension: relationship to left ventricular mass and anti-hypertensive therapy / F.L. Li-Saw-Hee, E. Edmunds, A.D. Blann [et al.] // Int. J. Cardiol.- 2000.-Vol.75.-P.43–47.

12. Moon L.D. Reduction in CNS scar formation without concomitant increase in axon regeneration following treatment of adult rat brain with a combination of antibodies to TGF β 1 and β 2 / L.D. Moon, J.W. Fawcett // Eur. J. Neurosci.- 2001.-Vol.14.-P.1667-1677.

13. Myocardial fibrosis in transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) transgenic mice is associated with inhibition of interstitial collagenase / U. Seeland, C. Haeuseler, R. Hinrichs [et al.] // Eur. J. Clin. Invest.- 2002.-Vol.32.-P.295–303.

14. Relations of Matrix Remodeling Biomarkers to Blood Pressure Progression and Incidence of Hypertension in the Community / R. Dhingra, M. Pencina, P. Schrader [et al.] // Circulation.-2009.-Vol. 119, N 8. – P. 1101-1107.

15. TGF- β 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II / J.E.J. Schultz, S.A.Witt, Glascock B.J. [et al.] // J. Clin. Invest.- 2002.-Vol.109.-P.787–796.



УДК 616.24-007.272-036.1-08:615.23

**Т.О. Перцева,
Л.І. Конопкіна**

ОБГРУНТУВАННЯ ДОДАТКОВИХ ПОКАЗАНЬ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ БРОНХОДИЛЯТОРІВ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ХВОРИМ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, проф. Т.О. Перцева)*

Ключові слова: хронічне
обструктивне захворювання
легень, клінічні симптоми,
вентиляційна функція, якість
життя, бронходилататори
пролонгованої дії

Key words: chronic obstructive
pulmonary disease, clinical
symptoms, ventilation function,
quality of life, long acting
bronchodilators

Резюме. В статті представлені результати лікування хронічним обструктивним захворюванням легких холинолітиком пролонгованого действия тiotропія бромидом и β_2 -агонистом пролонгованого действия формотеролом. Оценивались клинические симптомы заболевания, показатели спирометрии, показатели качества жизни больных. Продемонстрирована безопасность и клиническая эффективность применения бронходилататоров пролонгованного действия.

Summary. In the article the results of long acting cholynolytic drug tiotropium bromide and long acting β_2 -agonist formoterol applications in therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease are presented. Clinical symptoms, data of spirometry, data of quality of life were analyzed. These data demonstrate the safety and clinical efficacy of using of long acting bronchodilators.

Довготривалий клініко-функціональний моніторинг хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним із ключових напрямків у веденні пацієнтів, спрямований не тільки на аналіз досягнення цілей терапії, оцінку якості життя (ЯЖ) як інтегрального показника тяжкості стану, оцінку здатності пацієнта справлятися з хворобою, контроль побічних ефектів, а й корекцію лікування за умов виникнення нових можливостей сучасної фармакотерапії [1].

Оскільки основним клінічним проявом ХОЗЛ є бронхообструкція, саме ступінь виразності обмеження бронхіальної прохідності визначає не лише стадію захворювання, а й зумовлює вибір засобів медикаментозної корекції. Бронхолітичні препарати є основою базисної симптоматичної терапії захворювання, і, незважаючи на існуючі розбіжності у механізмах дії лікарських засобів, найбільш важливою властивістю їх є розслаблення гладенької мускулатури дихальних шляхів та покращення спустошення бронхів під час дихання. Виникає під їх впливом підвищення такого спірографічного показника функції зовнішнього дихання (ФЗД) як об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) може бути відносно незначним, втім це часто супроводжується більш виразними змінами легеневого об'єму та зменшенням динамічної гіперінфляції [4, 13].

Згідно з Міжнародними рекомендаціями [9], при клінічному спостереженні за хворими на ХОЗЛ необхідно зменшити частоту і тяжкість загострень, запобігти прогресуванню хвороби, підвищити толерантність пацієнтів до фізичного навантаження, покращити їх загальний стан. Донедавна терапевтичні підходи до лікування хворих базувалися в основному на полегшенні респіраторних симптомів. Проте вже сьогодні відомо, що навіть максимально можливе усунення бронхообструкції не завжди дозволяє у повному обсязі сягнути поставленої мети.

У більшості розвинених країн світу поряд із традиційними методами оцінки стану хворих на ХОЗЛ проводиться оцінка ЯЖ пацієнтів. Крім того, доведено, що сумарний рівень цього показника, а особливо рівень його домену «активність», можуть бути маркерами виразності системного запалення у хворих на ХОЗЛ [7, 15, 18]. Саме тому застосування методик щодо оцінки ЯЖ хворих є обов'язковою умовою при апробації нових медикаментозних препаратів та методів лікування, а також при вирішенні питань щодо оптимізації режимів фармакотерапії [3, 6, 10, 14].

Щодо вибору бронходилатуючих лікарських засобів, літературні дані свідчать про ефективність у лікуванні хворих на ХОЗЛ як симпатоміметиків, так і холінолітиків, причому починаючи уже з II стадії захворювання – препаратів пролонгованої дії. Останнім часом формуються досить оптимістичні погляди фахівців на тлі результатів довгострокового застосування тіотропію броміду [8, 11, 16], серед іншого й щодо покращення ЯЖ хворих [12, 13]. Щодо β_2 -агоністів пролонгованої дії, були виявлені їхні надзвичайно важливі додаткові небронходилатуючі ефекти: інгібіція проліферації та вивільнення нейропептидів; підсилення муко-ціліарного кліренсу (МЦК), секреції сурфактанту, слизу та ліпідів; інгібіція пропотівання протеїнів плазми, вазодилатація. Саме тому β_2 -агоністи пролонгованої дії були внесені до групи лікарських засобів першої лінії як у міжнародних [9], так і у національних рекомендаціях [1]. Таким чином, нові терапевтичні напрямки при ХОЗЛ дають можливість досягнення як короткострокової мети (перш за все – зменшення проявів задишки), так і стратегічної (покращення ЯЖ хворих, уникнення тяжких наслідків – загострень, госпіталізацій).

Зважаючи на те, що суб'єктивне сприйняття хвороби, її наслідків, ефективності фармакотерапії може певним чином залежати від традиційного ставлення до лікування, **метою** роботи було обґрунтування додаткових показань до призначення бронходилататорів пролонгованої дії хворим на ХОЗЛ шляхом проведення порівняльної оцінки впливу препаратів на динаміку змін основних клініко-функціональних показників, а також показника «ЯЖ» (як інтегрального маркера тяжкості захворювання) і його доменів, зокрема домену «активність» (як інтегрального маркера виразності системного запалення). Задачами дослідження були: 1) визначення клініко-функціональної ефективності та безпечності застосування холінолітика пролонгованої дії Спіриви® (тіотропію бромід, 18 мкг/дозі) з використанням доставочного пристрою HandyHaler («Boehringer Ingelheim Pharma GmbH», Німеччина, «Pfizer International Inc.», США); 2) визначення клініко-функціональної ефективності та безпечності застосування β_2 -агоніста пролонгованої дії формотеролу фумарату у вигляді препарату Зафірон® (формотеролу фумарат, 12 мкг/дозі; «Adamed», Польща) або у складі комбінованого препарату Форакорт® (формотерол, 6 мкг/дозі + будесонід 200 мкг/дозі; «Cipla», Індія).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У комплексне дослідження було включено 34 хворих на ХОЗЛ віком від 50 до 78 років (середній вік – $63,3 \pm 1,19$ року), чоловіків було 26 (76,5 %), жінок – 8 (23,5 %).

Досліджувані були розподілені на 2 групи. До 1-ї групи увійшло 12 хворих віком від 50 до 78 років (середній вік – $64,3 \pm 2,3$ року; чоловіків – 6 (50,0 %), жінок – 6 (50,0 %)), котрим призначався холінолітик пролонгованої дії; за станом відношення до паління 9 (75,0 %) хворих були активними курцями на теперішній час або у минулому, тривалість тютюнопаління у них становила $39,0 \pm 3,0$ роки, індекс «пачка/рік» – $39,7 \pm 6,7$; 3 (25,0 %) хворих ніколи не палили.

До 2-ї групи увійшло 22 хворих віком від 51 до 76 років (середній вік склав $62,8 \pm 1,4$ року); чоловіків – 20 (90,9 %), жінок – 2 (9,1 %), котрі застосовували β_2 -агоніст пролонгованої дії; за станом відношення до паління 21 (95,5 %) хворий був активним курцем на теперішній час або в минулому, тривалість тютюнопаління у яких становила ($39,8 \pm 2,4$) року, індекс «пачка/рік» – $35,6 \pm 2,9$; 1 хвора (4,5 %) ніколи не палила.

Пацієнти 1-ї групи отримували холінолітик пролонгованої дії з або без інгалаційного глюкокортикостероїда (ІГКС), 2-ї групи – β_2 -агоніст пролонгованої дії з або без ІГКС згідно зі стадією ХОЗЛ (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика груп обстежених залежно від тактики лікування

Групи обстежених	Стадія ХОЗЛ	Попереднє лікування	Призначене лікування
1 (n = 12)	II (n = 10)	Беродуал-Н®	Спірива®
	III (n = 2)	Беродуал-Н® + Беклазон-Еко	Спірива® + Беклазон-Еко
2 (n = 22)	II (n = 3)	Беродуал-Н®	Зафірон®
	III (n = 19)	Беродуал-Н® + Беклазон-Еко	Зафірон® + Беклазон-Еко або Форакорт®

Ефективність терапії оцінювали до та через 8 тижнів після включення хворих до дослідження за клініко-функціональними показниками та рівнем показника «ЯЖ» і його доменів; безпечність – за виникненням у хворих побічних ефектів лікування.

Загальноклінічні методи досліджень включали аналіз даних анамнезу, скарг на задишку (за рекомендованою для хворих на ХОЗЛ шкалою MRC) [17], кашель (за 5-бальною шкалою) та наявність, кількість і характер харкотиння [2], даних антропометричного й фізикального обстеження.

Дослідження ФЗД з характеристикою показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), ОФВ₁, співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид.)) проводилось методом комп'ютерної спірометрії з візуалізацією петлі «потік-об'єм» за допомогою апарату Master Screen Body/Diff («Jager», Німеччина). Усі показники обчислювались у відсотках до належних величин, які розраховувались за Knudson (1983). Спірометрія проводилась вранці натще.

Вимірювання рівня показника «ЯЖ» проводилось за «Респіраторною анкетною клінікою Святого Георгія» (Sent George Respiratory Question-

naire (SGRQ)), котра складається із 76 запитань, згрупованих у 3 шкали: «симптоми», що характеризує суб'єктивну оцінку стану, зумовленого ступенем виразності ХОЗЛ, «активність», що відображає суб'єктивну оцінку ступеня обмеженості фізичної активності внаслідок ХОЗЛ, «вплив», що відповідає суб'єктивній оцінці ступеня психологічних проблем, зумовлених ХОЗЛ. Вимірювалась також «сумарна оцінка» («сума» – суб'єктивна оцінка ступеня загального дистресу) [5]. Анкета, методика та всі права на її використання в Україні були надані нам розробником – професором P.W.Jones.

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою стандартного пакету функцій «MS Excel». Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$, тенденцію змін вказували у діапазоні $0,05 < p < 0,10$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 1 пацієнта, що увійшов до 1-ї групи обстежених, після інгалювання першої ж дози Спіриви® виникла досить виразна задишка, через що він був виключений із подальшого дослідження. Найбільш імовірно така реакція хворого була зумовлена індивідуальною реакцією на

механічну дію порошку. Решта хворих 1-ої групи закінчили повний курс призначеної терапії.

Щодо прийому β_2 -агоніста пролонгованої дії, усі хворі 2-ї групи закінчили повний курс лікування.

До включення до дослідження виразність кашлю та кількість харкотиння у хворих обох груп були порівнюваними ($p > 0,10$) (табл. 2, 3), у той же час рівень задишки був більш значущим

($p < 0,05$) у пацієнтів 2-ї групи. Останнє було зумовлено наявністю у цій групі більшої частини осіб ($p < 0,05$) з тяжким перебігом ХОЗЛ – III стадія захворювання. Функціональні показники у групах дослідження були порівнюваними, хоча середній рівень ОФВ₁ у осіб 2-ї групи мав тенденцію до зниження порівняно з показником у осіб 1-ї групи ($p = 0,085$).

Таблиця 2

Рівні клініко-функціональних показників у хворих на ХОЗЛ до та після лікування холінолітиком пролонгованої дії

Показники ФЗД	Рівні показників ($M \pm m$)		Зміни рівня показника ($M \pm m$ ($\pm 0,95$ CI))
	до лікування	після лікування	
Кашель (бали)	1,27 $\pm$ 0,14	0,64 $\pm$ 0,15	-0,64 $\pm$ 0,15 (від -0,98 до -0,30)**
Харкотиння (бали)	0,91 $\pm$ 0,21	0,36 $\pm$ 0,15	-0,55 $\pm$ 0,16 (від -0,90 до -0,19)**
Задишка (бали)	1,91 $\pm$ 0,16	1,00 $\pm$ 0,19	-0,91 $\pm$ 0,16 (від -1,27 до -0,55)***
ФЖЄЛ (% належн.)	84,8 $\pm$ 5,86	92,3 $\pm$ 5,64	7,4 $\pm$ 4,65 (від -2,94 до 17,79)
ОФВ ₁ (% належн.)	53,4 $\pm$ 4,52	61,8 $\pm$ 4,89	8,4 $\pm$ 2,32 (від 3,27 до 13,59)**
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	0,53 $\pm$ 0,04	0,56 $\pm$ 0,05	0,029 $\pm$ 0,017 (від -0,009 до 0,067)
ПОШвид. (% належн.)	50,4 $\pm$ 4,21	61,0 $\pm$ 5,14	10,6 $\pm$ 3,66 (від 2,46 до 18,78)*

Примітки: * – $p < 0,05$ для зміни рівня показника; ** – $p < 0,01$ для зміни рівня показника; *** – $p < 0,001$ для зміни рівня показника.

Після проведених курсів лікування у хворих як 1-ї, так і 2-ї груп виразність усіх клінічних симптомів статистично достовірно зменшилась. Крім того, у хворих 1-ї групи статистично достовірно підвищились рівні ОФВ₁ та ПОШвид. (табл. 2) – на 15,7 та 21,0 % відповідно, а у

хворих 2-ї групи – рівні ОФВ₁ та ФЖЄЛ (табл. 3) – на 14,1 та 11,2 % відповідно.

Рівні сумарного показника ЯЖ та його доменів до включення пацієнтів до дослідження були ідентичними в обох групах ($p > 0,10$) (табл. 4, 5).

Таблиця 3

Рівні клініко-функціональних показників у хворих на ХОЗЛ до та після лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії

Показники ФЗД	Рівні показників ($M \pm m$)		Зміни рівня показника ($M \pm m$ ($\pm 0,95$ CI))
	до лікування	після лікування	
Кашель (бали)	1,41 $\pm$ 0,18	0,55 $\pm$ 0,13	-0,86 $\pm$ 0,17 (від -1,23 до -0,49)***
Харкотиння (бали)	1,05 $\pm$ 0,18	0,45 $\pm$ 0,13	-0,59 $\pm$ 0,18 (від -0,97 до -0,21)**
Задишка (бали)	2,32 $\pm$ 0,12	1,64 $\pm$ 0,21	-0,68 $\pm$ 0,15 (від -1,00 до -0,36)***
ФЖЄЛ (% належн.)	78,4 $\pm$ 3,40	87,2 $\pm$ 4,63	8,8 $\pm$ 2,98 (від 2,63 до 15,03)**
ОФВ ₁ (% належн.)	43,9 $\pm$ 2,83	50,1 $\pm$ 3,81	6,2 $\pm$ 2,25 (від 1,48 до 10,85)*
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	0,46 $\pm$ 0,02	0,46 $\pm$ 0,02	0,006 $\pm$ 0,001 (від -0,017 до 0,029)
ПОШвид. (% належн.)	46,2 $\pm$ 4,02	52,3 $\pm$ 6,70	6,1 $\pm$ 4,51 (від -3,73 до 15,91)

Примітка. Позначки аналогічні таким табл. 2.

Таблиця 4

Рівні шкал показника «ЯЖ» у хворих на ХОЗЛ до та після лікування холінолітиком пролонгованої дії

Шкали показника «ЯЖ»	Рівні показників ($M \pm m$)		Зміни рівня показника ($M \pm m$ ($\pm 0,95$ CI))
	до лікування	після лікування	
«симптоми»	61,7 $\pm$ 3,10	41,6 $\pm$ 4,05	-20,1 $\pm$ 4,37 (від -29,60 до -10,31)*
«активність»	53,6 $\pm$ 8,33	47,7 $\pm$ 8,03	-5,9 $\pm$ 7,30 (від -22,13 до 10,41)
«вплив»	42,4 $\pm$ 6,97	40,2 $\pm$ 6,19	-2,2 $\pm$ 6,66 (від -17,03 до 12,64)
«сума»	48,7 $\pm$ 6,13	42,8 $\pm$ 5,67	-5,9 $\pm$ 5,65 (від -18,51 до 6,67)

Примітка. * – $p < 0,001$ для зміни рівня показника.

Після лікування у хворих 1-ї групи статистично достовірно як за парним критерієм Стьюдента (табл. 4), так і за критерієм Вілкоксона ($p < 0,01$) знизився лише рівень шкали «симптоми». Індивідуальний аналіз показав, що симптоматика суб'єктивно покращилась у всіх 11 хворих, закінчивших курс терапії Спіривою® та обстежених у динаміці; за даними самих пацієнтів фізична активність покращилась у 8 хворих

(72,7 $\pm$ 13,4 %), погіршилась – у 2 (18,2 $\pm$ 11,6 %) та суттєво не змінилась – у 1 (9,1 $\pm$ 8,7 %); вплив захворювання на стан пацієнта зменшився у 7 (63,6 $\pm$ 14,5 %) хворих, підвищився – у 3 (27,3 $\pm$ 13,4 %) та залишився на тому ж рівні – у 1 (9,1 $\pm$ 8,7 %); сприйняття рівня ЯЖ покращилось у 9 (81,8 $\pm$ 11,6 %) хворих, погіршилось – у 1 (9,1 $\pm$ 8,7 %) та не змінилось – ще у 1 (9,1 $\pm$ 8,7 %) обстеженого.

Таблиця 5

Рівні шкал показника «ЯЖ» у хворих на ХОЗЛ до та після лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії

Шкали показника «ЯЖ»	Рівні показників ($M \pm m$)		Зміни рівня показника ($M \pm m$ ($\pm 0,95$ CI))
	до лікування	після лікування	
«симптоми»	58,4 $\pm$ 3,96	33,7 $\pm$ 4,47	-24,7 $\pm$ 4,68 (від -34,38 до -14,92)*
«активність»	61,1 $\pm$ 3,79	44,5 $\pm$ 4,91	-16,6 $\pm$ 3,27 (від -23,40 до -9,80)*
«вплив»	37,9 $\pm$ 4,72	26,5 $\pm$ 4,44	-11,4 $\pm$ 2,56 (від -16,72 до -6,09)*
«сума»	48,3 $\pm$ 3,78	33,2 $\pm$ 4,29	-15,1 $\pm$ 2,50 (від -20,30 до -9,89)*

Примітка. * – $p < 0,001$ для зміни рівня показника.

У хворих на ХОЗЛ 2-ї групи після курсу лікування статистично достовірно як за парним критерієм Стьюдента (табл. 5), так і за критерієм Вілкоксона ($p < 0,01$) знизились рівні як сумарного показника ЯЖ, так і усіх його доменів. За даними індивідуального аналізу симптоми погіршились лише у 1 хворого (4,6 $\pm$ 4,4 %); фізична

активність не погіршилась у жодного пацієнта, хоча у 3 з них (13,6 $\pm$ 7,3 %) залишилась без суттєвих змін; суб'єктивне сприйняття посилення негативного впливу захворювання на стан здоров'я відзначили 4 (18,2 $\pm$ 8,2 %) хворих, хоча воно було несуттєвим; дещо погіршилось сприй-

няття рівня ЯЖ лише у 2 пацієнтів ($9,1 \pm 6,1 \%$), а у 20 – покращилось ($90,9 \pm 6,1 \%$) ($p < 0,001$).

При визначенні взаємозв'язків між виразністю клінічних і функціональних симптомів та шкалами показника ЯЖ було встановлено, що у

хворих 1-ї групи лише рівень задишки статистично достовірно корелював із рівнем шкали «активність» до лікування, а також рівнем шкали «симптоми» – після лікування (табл. 6).

Таблиця 6

Взаємозв'язок між виразністю симптомів та шкалами показника «ЯЖ» у хворих на ХОЗЛ до та після лікування холінолітиком пролонгованої дії

Симптоми та показники ФЗД	Шкали показника «ЯЖ»			
	«симптоми»	«активність»	«вплив»	«сума»
Кашель (бали):				
- до лікування	$r = -0,015$ ($p > 0,10$)	$r = -0,218$ ($p > 0,10$)	$r = -0,263$ ($p > 0,10$)	$r = -0,244$ ($p > 0,10$)
- після лікування	$r = 0,341$ ($p > 0,10$)	$r = -0,303$ ($p > 0,10$)	$r = 0,042$ ($p > 0,10$)	$r = -0,060$ ($p > 0,10$)
Харкотиння (бали):				
- до лікування	$r = -0,059$ ($p > 0,10$)	$r = 0,101$ ($p > 0,10$)	$r = 0,208$ ($p > 0,10$)	$r = 0,178$ ($p > 0,10$)
- після лікування	$r = 0,349$ ($p > 0,10$)	$r = -0,208$ ($p > 0,10$)	$r = -0,239$ ($p > 0,10$)	$r = -0,183$ ($p > 0,10$)
Задишка (бали):				
- до лікування	$r = -0,011$ ($p > 0,10$)	$r = 0,585$ ($p < 0,05$)	$r = 0,304$ ($p > 0,10$)	$r = 0,422$ ($p > 0,10$)
- після лікування	$r = 0,651$ ($p < 0,05$)	$r = 0,516$ ($p > 0,10$)	$r = 0,299$ ($p > 0,10$)	$r = 0,468$ ($p > 0,10$)
ОФВ₁ (% належн.):				
- до лікування	$r = -0,253$ ($p > 0,10$)	$r = -0,503$ ($p > 0,10$)	$r = -0,492$ ($p > 0,10$)	$r = -0,514$ ($p = 0,088$)
- після лікування	$r = -0,225$ ($p > 0,10$)	$r = -0,298$ ($p > 0,10$)	$r = -0,291$ ($p > 0,10$)	$r = -0,327$ ($p > 0,10$)

Відсутність достовірності зв'язків між іншими показниками, найбільш імовірно, була зумовлена в цілому невеликою кількістю обстежених. Втім, привернуло увагу те, що після проведеного курсу лікування досить значущо посилюється зв'язок між суб'єктивним сприйняттям хворими виразності кашлю і кількістю харкотиння, з одного боку, та шкалою «симптоми» як маркера ЯЖ, з іншого. Останнє було зумовлено появою осіб з мінімальною виразністю клінічних симптомів, що дало змогу більш коректно простежити кореляційні зв'язки. Щодо функціонального показника ОФВ₁, до включення пацієнтів у дослідження він мав більш тісний зв'язок із шкалами «активність», «вплив» та «сума», аніж із шкалою «симптоми». Після лікування хворих 1-ї групи ступінь бронхообструкції (за даними рівня ОФВ₁) дещо слабше впливав на їх ЯЖ (табл. 6).

У хворих 2-ї групи до включення до дослідження були визначені взаємозв'язки між шкалою «симптоми», з одного боку, та вираз-

ністю кашлю і кількістю харкотиння, з іншого (табл. 7). При цьому якщо до лікування показник шкали «симптоми» не корелював з рівнем задишки, то після лікування був виявлений достовірний кореляційний зв'язок шкали з рівнем цього клінічного симптому.

За даними індивідуального аналізу отримані результати були зумовлені практично відсутністю до лікування низького рівня задишки у хворих 2-ої групи (рис. 1).

Після курсу терапії з включенням β_2 -агоніста пролонгованої дії (формотеролу фумарату) з'явилась велика частина хворих, які суб'єктивно оцінювали ступінь задишки значно легше (рис. 2).

Активність хворих 2-ї групи до лікування залежала лише від ступеня задишки, і на неї зовсім не впливали ані виразність кашлю, ані кількість харкотиння. Після проведеного курсу терапії на активність пацієнтів певним чином вплинули усі клінічні симптоми, хоча внесок задишки залишався превалюючим (табл. 7).

Взаємозв'язок між виразністю симптомів та шкалами показника «ЯЖ» у хворих на ХОЗЛ до і після лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії

Симптоми та показники ФЗД	Шкали показника «ЯЖ»			
	«симптоми»	«активність»	«вплив»	«сума»
Кашель (бали):				
- до лікування	$r = 0,466$ ($p < 0,05$)	$r = 0,226$ ($p > 0,10$)	$r = 0,356$ ($p > 0,10$)	$r = 0,379$ ($p > 0,10$)
- після лікування	$r = 0,390$ ($p = 0,073$)	$r = 0,399$ ($p = 0,066$)	$r = 0,297$ ($p > 0,10$)	$r = 0,373$ ($p = 0,087$)
Харкотиння (бали):				
- до лікування	$r = 0,534$ ($p < 0,05$)	$r = 0,216$ ($p > 0,10$)	$r = 0,428$ ($p = 0,060$)	$r = 0,439$ ($p = 0,053$)
- після лікування	$r = 0,349$ ($p > 0,10$)	$r = 0,361$ ($p > 0,10$)	$r = 0,283$ ($p > 0,10$)	$r = 0,345$ ($p > 0,10$)
Задишка (бали):				
- до лікування	$r = 0,135$ ($p > 0,10$)	$r = 0,566$ ($p < 0,01$)	$r = 0,454$ ($p < 0,05$)	$r = 0,476$ ($p < 0,05$)
- після лікування	$r = 0,531$ ($p < 0,05$)	$r = 0,735$ ($p = 0,0001$)	$r = 0,750$ ($p < 0,0001$)	$r = 0,768$ ($p < 0,0001$)
ОФВ₁ (% належн.):				
- до лікування	$r = 0,033$ ($p > 0,10$)	$r = - 0,479$ ($p < 0,05$)	$r = - 0,373$ ($p > 0,10$)	$r = - 0,374$ ($p > 0,10$)
- після лікування	$r = - 0,338$ ($p > 0,10$)	$r = - 0,592$ ($p < 0,05$)	$r = - 0,493$ ($p < 0,05$)	$r = - 0,540$ ($p < 0,05$)

Взаємозв'язок шкал «вплив» і «сума» показника «ЯЖ» з клінічними симптомами був аналогічний такому щодо шкали «активність» як до, так і після лікування. Розсіювання значень

показника «сума» у хворих на ХОЗЛ 2-ї групи залежно від ступеня задишки після курсу лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії показано на рисунку 3.

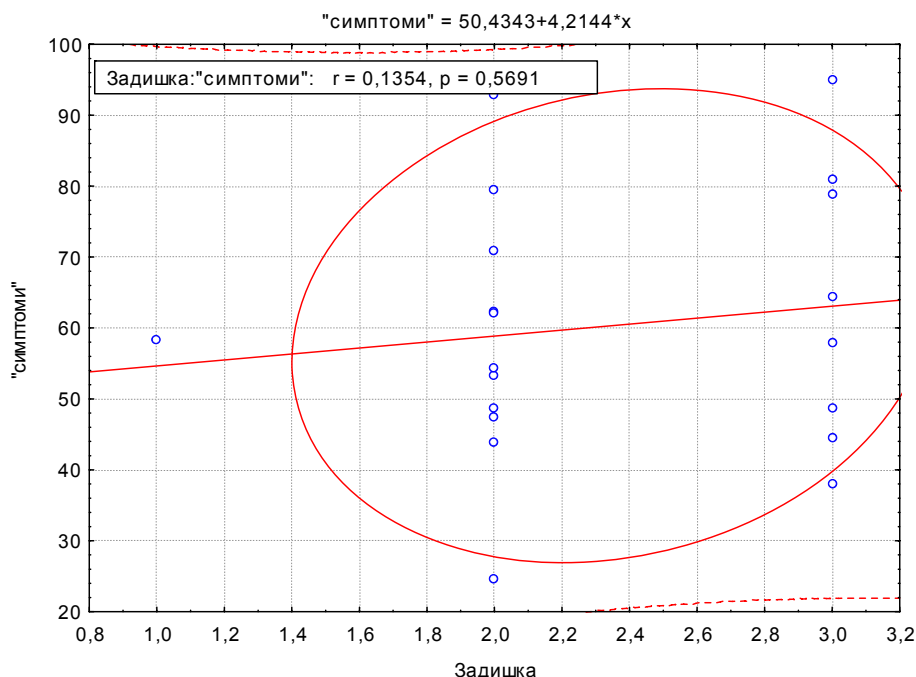


Рис. 1. Розсіювання значень показника «симптоми» у хворих на ХОЗЛ 2-ї групи залежно від ступеня задишки до включення до дослідження

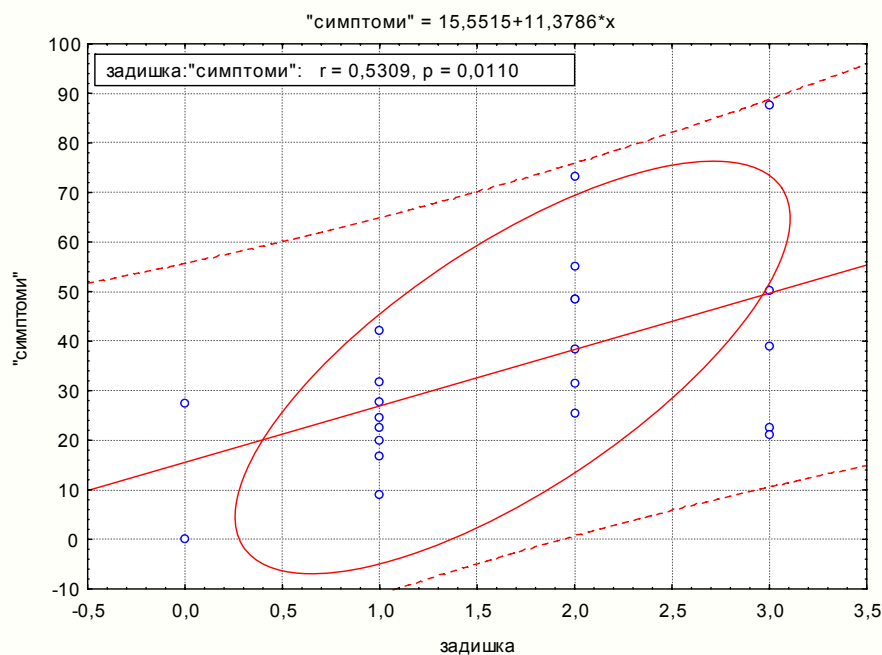


Рис. 2. Розсіювання значень показника «симптоми» у хворих на ХОЗЛ 2-ї групи залежно від ступеня задишки після курсу лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії

Бронходилататори пролонгованої дії в цілому добре переносилися хворими. Незважаючи на те, що 1 пацієнт, який увійшов до 1-ї групи обстежених, був достроково виключений із подальшого дослідження у зв'язку з появою досить виразної задишки після першого ж вдиху препарату, до цієї групи дослідження увійшли хворі, у яких ефективність препарату була надзвичайно високою. Так, одному пацієнту з III стадією ХОЗЛ на тлі прийому Спіриви® вдалось знизити

добову дозу ІГКС удвічі; ще одна хвора, котра періодично приймала ІГКС, відзначила кращий стан саме при прийомі Спіриви® порівняно з курсами інгаляційних стероїдів у поєднанні з короткодійними бронходилататорами.

При прийомі Форакорту® у 3 хворих (13,6 %) відзначались ознаки дисфонії, що потребувало застосування традиційних методів її профілактики: полоскання рота після інгалювання препарату, застосування спейсера.

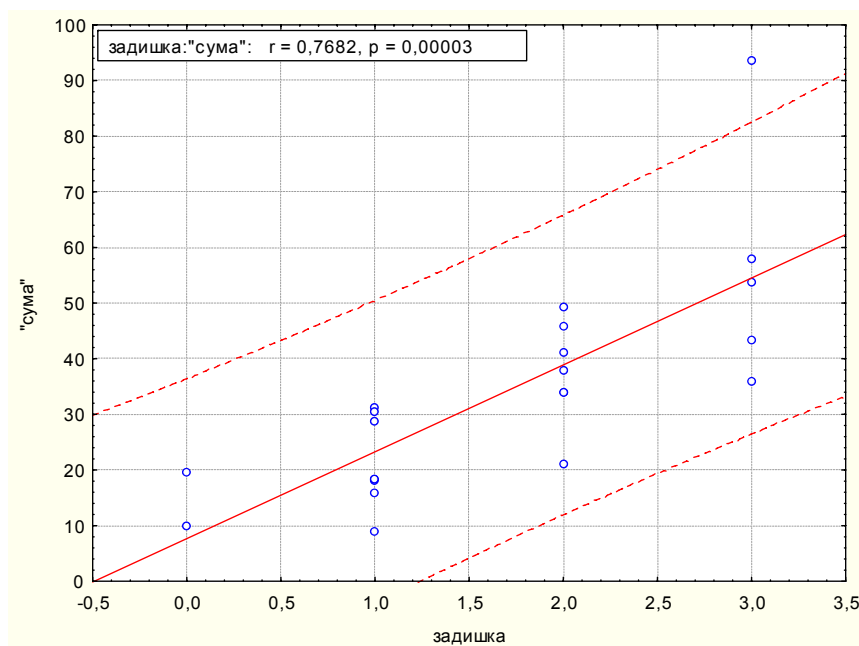


Рис. 3. Розсіювання значень показника «сума» у хворих на ХОЗЛ 2-ї групи залежно від ступеня задишки після курсу лікування β_2 -агоністом пролонгованої дії

ВИСНОВКИ

1. Базисна терапія хворих на ХОЗЛ з включенням бронходилататорів пролонгованої дії (тіотропію броміду та формотеролу фумарату) сприяла покращенню як клініко-функціональних показників, так і сумарного показника «ЯЖ» як інтегрального маркера тяжкості захворювання, підвищивши ефективність лікування у 81,8 % та 90,9 % хворих відповідно. При цьому виразність системного запалення за рівнем такого інтегрального маркера, як шкала «активність» показника «ЯЖ», зменшилась у переважній більшості хворих на тлі прийому бронходилататорів про-

лонгованої дії, а саме тіотропію броміду та формотеролу фумарату, – у 72,7 % та 86,4 % хворих відповідно.

2. Визначення рівня показника «ЯЖ» у хворих на ХОЗЛ дає змогу оцінити клініко-фармакологічні ефекти різних препаратів у порівняльному аспекті. Отримані дані можуть бути використані при розробці індивідуальних програм медикаментозної реабілітації хворих на ХОЗЛ як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі ведення пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulьмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.
2. Савченко В. М. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных хроническими необструктивными и обструктивными болезнями легких / В. М. Савченко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2001. – № 2. – С. 46–50.
3. Суховская О. А. Исследование качества жизни при заболеваниях органов дыхания / О. А. Суховская, М. М. Илькович, В. А. Игнатьев // Пульмонология. – 2003. – № 4. – С. 96–100.
4. Швайко Л. И. Выбор оптимальной тактики бронхолитической терапии ХОЗЛ / Л. И. Швайко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2007. – № 1 (55). – С. 11.
5. A self-complete measure for chronic airflow limitation – the St. George's Respiratory Questionnaire / Jones P. W. [et al.] // Am. Rev. Resp. Dis. – 1992. – Vol. 145. – P. 1321–1327.
6. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol / J. F. Donohue, J. A. van Noord, E. D. Bateman [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 122, No 1. – P. 47–55.
7. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti // Proceedings Amer. Thoracic Society. – 2007. – Vol. 4. – P. 522–525.
8. Effect of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD / D. E. O'Donnell, T. Flüge, F. Gerken [et al.] // Eur. Resp. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 832–840.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – Copyright 2006 MCR VISION, Inc.
10. Health outcomes following treatment for six month with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD / V. Brusasco, R. Hodder, M. Miravittles [et al.] // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 399–400.
11. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium / W. Vincken, J. A. van Noord, A. P. M. Greefhorst [et al.] // Eur. Res. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 209–216.
12. Jones P. W. Overview of health-related quality of life outcomes in pivotal tiotropium trials / P. W. Jones // Eur. Resp. Review. – 2002. – Vol. 12, N 83. – P. 73–75.
13. Kesten S. Overview of clinical outcomes in pivotal tiotropium studies / S. Kesten // Eur. Resp. Review. – 2002. – Vol. 12, N 83. – P. 71–72.
14. Mahler D. A. How should health-related quality of life be assessed in patients with COPD / D. A. Mahler // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 54–57.
15. Sin D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, S. F. Man // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.
16. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD A 13-Week Multicenter Trial / R. Casaburi, D. D. Briggs, J. F. Donohue [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 1294–1302.
17. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Bestall, E. A. Paul, R. Garrod [et al.] // Thorax. – 1999. – Vol. 54, N 7. – P. 581–586.
18. Wouters, E. F. Systemic effects in COPD / E. F. Wouters, E. C. Creutzberg, A. M. Schols // Chest. – 2002. – Vol. 121, Suppl. 5. – P. 127–130.

