

ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ ХОЗЛ

За матеріалами симпозиуму, який відбувся у Флоренції в межах Світового конгресу легеневого здоров'я та X Конгресу Європейського респіраторного товариства 30 серпня—3 вересня 2000 року. (Симпозиум проведено під керівництвом професорів L. Fabbri (Італія) і M. Friedman (США)).

Предметом обговорення серед провідних спеціалістів у галузі хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) стали природа і роль загострень ХОЗЛ, стратегії щодо їх лікування та запобігання їм.

Для загострень ХОЗЛ характерні посилення кашлю та задишки, збільшення кількості харкотиння. Таке погіршення симптомів, як звичайно, вимагає інтенсифікації терапевтичних заходів і часто госпіталізації, негативно впливає на якість життя пацієнта і збільшує витрати на лікування. Є багато доказів того, що загострення можуть також призвести до уражень легеневої паренхіми. Вплив загострень ХОЗЛ на всі аспекти захворювання спонукає до з'ясування їх причин та розуміння основ патологічних змін. До того ж нові фармакологічні засоби змінюють терапевтичні підходи до ведення загострень. Обнадійливими є останні спостереження, які свідчать, що частота і важкість загострень можуть зменшуватися внаслідок медикаментозного втручання.

У цьому звіті узагальнено основні положення доповідей провідних спеціалістів із названих проблем: R. Stockley (Об'єднане Королівство Великої Британії), P. Jeffery (Об'єднане Королівство Великої Британії), M. Rutten-van Molken і J. Oostenbrink (Нідерланди), M. Friedman (США).

ЗАГОСТРЕННЯ.

ВИЗНАЧЕННЯ ТА ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ

Загострення ХОЗЛ — це періоди захворювання, коли пацієнти відчувають погіршення загального стану здоров'я. Чинники, відповідальні за ці зміни, вивчено недостатньо, хоч вважають, що чималу роль у розвитку загострень відіграють бактеріальні та вірусні інфекції, а також посилення обструкції дихальних шляхів. Контрольовані дослідження засвідчили, що саме різноманітність причин загострень обґрунтовує суттєвий корисний вплив терапії такими різними препаратами, як кортикостероїди, антибіотики та антиоксиданти. Проте етіологічна різноманітність епізодів розкриває потенційний механізм, відповідальний за позитивний ефект кожної стратегії у певної частини пацієнтів. Отже, важливо чітко диференціювати загострення, щоб визначити корисний вплив індивідуальної терапії і на підставі цього раціоналізувати призначення медикаментів.

Роль бактерій у розвитку загострень не повністю з'ясовано, зокрема через те, що бактерії колонізують дихальні шляхи 30—40% пацієнтів з ХОЗЛ і хронічним бронхітом навіть при стабільному клінічному стані. Проте недавні дослідження засвідчили, що з усіх основних симптомів загострення (задишка, збільшення об'єму харкотиння і його гнійний характер, біль у грудях, млявість, гарячка і симптоми з боку верхніх дихальних шляхів) саме гнійний характер харкотиння — класична відповідь нейтрофілів на бактерії, він найчастіше асоціюється з позитивною бактеріальною культурою. Легеневий захист може подолати мале бактеріальне "навантаження". Проте коли останнє зростає, активується вторинний захист, і ключем до цього процесу є поповнення нейтрофілів у дихальних шляхах з циркуляторного русла. Нейтрофіли містять мієлопероксидазу в азурофільних гранулах, яка власне

є зеленим протеїном і надає гнійному харкотинню зеленого забарвлення. Крім того, пацієнти мають чіткий доказ гострої фази відповіді при визначенні С-реактивного протеїну. Антибіотикотерапія чинить чіткий, швидкий вплив на гнійний характер харкотиння в більшості пацієнтів, що полягає у зменшенні кількості бактерій і стерилізації харкотиння. Хворі з загостреннями і слизовим характером харкотиння одужують спонтанно і не потребують терапії антибіотиками. Це свідчить про інші етіологічні чинники загострень, і цим пацієнтам треба було б призначити інше лікування. **Таким чином, забарвлення харкотиння є тим критерієм, який допомагає раціоналізувати призначення антибіотиків. Нині відсутні докази, що профілактична антибіотикотерапія застерігає від розвитку загострень ХОЗЛ.**

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ХОЗЛ ТА ЇХ ЗАГОСТРЕНЬ

ХОЗЛ та астма є комплексними станами з неточними визначеннями, що зумовлює складність у морфологічних порівняннях. Щонайменше три стани сприяють ХОЗЛ.

Крупні дихальні (повітроносні) шляхи*. При *хронічному бронхіті* спостерігається кашель і надмірне утворення слизу з гіперплазією та гіпертрофією трахеобронхіальних підслизових залоз і диспропорційним збільшенням слизових ацинусів. Якщо мукоциліарний кліренс порушено, бактерії можуть колонізувати трахеобронхіальний секрет, що призводить до пошкодження епітелію та запалення. У курців з ХОЗЛ, на відміну від астми, лімфоцити CD8⁺ домінують над клітинами CD4⁺, виявляють збільшену кількість субепітеліальних макрофагів й інтраепітеліальних нейтрофілів. Нещодавно з'ясовано, що в пацієнтів з хронічним бронхітом простежується також генна експресія інтерлейкіну 4 (ІЛ4) та ІЛ5, підвищення продукції еотаксину. Посилення експресії RANTES** унаслідок загострень бронхіту відзначають як у поверхневому епітелії, так і в субепітеліальних лімфоцитонадуцеліарних клітинах. RANTES є єдиним хемокином, який позитивно корелює з підвищеною тканинною еозинофілією, пов'язаною з загостреннями. Нещодавно продемонстровано *in vitro*, що віруси суттєво посилюють експресію ICAM-1 (молекули міжклітинної адгезії), і це може пояснити затримку клітин запалення, зокрема нейтрофілів.

Дрібні дихальні шляхи. Поняття “захворювання дрібних дихальних шляхів” запровадили в кінці 60-х років дослідники Монреальської групи. Вони вважають, що ХОЗЛ починається з селективного ураження дрібних дихальних шляхів (внутрішній діаметр < 2 мм). Спочатку клінічні прояви можуть і не спостерігатися або наявний лише тривіальний кашель курця, яким нехтують як пацієнти, так і лікарі. Патологічний процес може залишитися латентним або прогресувати протягом багатьох років. Він призведе до клінічної маніфестації симптомів у тій стадії, коли перебіг захворювання, як звичайно, уже є незворотним. *Захворювання периферичних дихальних шляхів (бронхіол)* пов'язане з запаленням бронхіол, метаплазією та гіперплазією слизової, характеризується надмірним утворенням слизу в просвіті дихальних шляхів, потовщенням м'язового шару стінки, фіброзними

* У легенях людини нараховується 23 генерації повітроносних шляхів. Перші 16 виконують провідну функцію, забезпечуючи доступ потоку повітря до зон легень, де здійснюється газообмін, і в зворотному напрямку. До них належать бронхи, бронхіоли і термінальні бронхіоли. Останні сім генерацій складаються з дихальних бронхіол, альвеолярних ходів і альвеолярних мішечків. Кожне з цих формувань дає початок альвеолам. Дихальна бронхіола першого порядку, тобто сімнадцята генерація повітроносних шляхів, і всі дистально розміщені від неї газообмінні повітроносні шляхи утворюють легеневий ацинус. (Прим. ред.).

** RANTES — хемокин, який регулює активацію, експресію і секрецію нормальних Т-клітин.

змінами та стенозуванням дихальних шляхів (виникає хронічний обструктивний бронхіоліт). Респіраторний бронхіоліт, при якому збільшується кількість пігментних макрофагів, є дуже важливим раннім ураженням. Дуже важкі перибронхіоліти характеризуються Т-лімфоцитарною інфільтрацією з перевагою знову ж таки субпопуляції CD8. Такі запальні зміни можуть призвести до розвитку центрилобулярної емфіземи і зменшення ОФВ₁ внаслідок деструкції альвеолярних перегородок.

Паренхіма. *Емфізема легень* характеризується патологічним постійним розширенням повітряних просторів, які розміщені дистальніше термінальних бронхіол, і супроводжується деструкцією альвеолярних стінок без явних фіброзних змін. Розрізняють центрилобулярний і панацінарний тип емфіземи (рис. 1). Центрилобулярна емфізема трапляється частіше як наслідок куріння. При цьому уражується проксимальна частина термінальних бронхіол. Панацінарна емфізема спостерігається в хворих похилого віку та осіб з α_1 -антипротеазною недостатністю. При цьому уражується вся дихальна бронхіола. Важкість емфіземи може бути вирішальним фактором прогресування обструкції дихальних шляхів.

Куріння разом з індивідуальним генетичним фоном має вагомий вплив на зниження співвідношення CD4:CD8. Якщо баланс порушується у бік домінування CD8, може спостерігатися прискорене падіння показника ОФВ₁, зокрема, у випадках загострень, індукованих вірусними інфекціями.

Таким чином, пацієнти з ХОЗЛ є дуже різномірними. Спостерігаються відмінні та схожі ознаки запалення слизової при ХОЗЛ та астмі, подібність простежується особливо в періоди загострень бронхіту. Нещодавно досліджено, що інгаляційні стероїди зменшують кількість тучних клітин, проте Т-клітини CD8⁺, нейтрофіли та

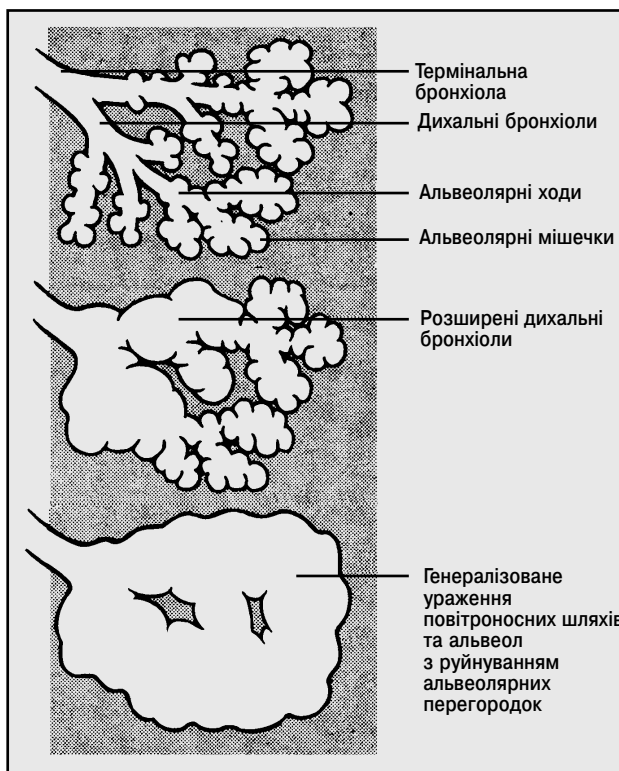


Рис. 1.

Типи емфіземи.

(А) Нормальний ацинус

(Б) Центрилобулярна емфізема

(В) Панацінарна емфізема

макрофаги проявляють стероїдну резистентність. Необхідно знайти інші класи медикаментів для пацієнтів з ХОЗЛ, які не реагують на стероїди і в яких легенева функція продовжує погіршуватись швидше, ніж звичайно.

ВАРТІСТЬ ЗАГОСТРЕНЬ

ХОЗЛ є серйозною проблемою здоров'я населення в багатьох країнах світу. У 1993 році загальні витрати, пов'язані з захворюваністю та смертністю від ХОЗЛ у США, становили 23,9 млрд. дол. США. Витрати на одного пацієнта з ХОЗЛ у три рази перевищували витрати на пацієнта з астмою. Через ХОЗЛ зростають також і витрати на охорону здоров'я. У Нідерландах, наприклад, передбачається збільшення витрат на допомогу хворим з ХОЗЛ між 1993 і 2010 роками на 60%. Найбільшу частину витрат на ХОЗЛ поглинає госпіталізація і медикаментозне забезпечення. Ці витрати значною мірою зумовлені пацієнтами з неконтрольованим перебігом ХОЗЛ. Вартість лікування загострень ХОЗЛ проаналізували в 535 хворих з середньоважким та важким перебігом ХОЗЛ, яких було залучено в рандомізоване, контрольоване, подвійно-сліпе клінічне дослідження щодо порівняння тіотропіуму з іпратропіумом. Пацієнтів спостерігали протягом року. Загострення визначали як погіршення симптомів, що тривало три і більше днів. Було прийнято класифікацію загострень ХОЗЛ на важкі, середньої важкості та легкі. Загострення вважали важким у тому випадку, коли виникала необхідність звернутися у відділення невідкладної допомоги, у випадках госпіталізації та смерті. Загострення середньої важкості визначали, коли виникала необхідність звернутися за допомогою до лікаря загальної практики або лікаря-пульмонолога. Легке загострення визначали як таке, що не було ні важким, ні середньої важкості, і хворий сам його ліквідував збільшенням дози бронходилататора чи інгаляційного кортикостероїда. Витрати на надання допомоги при загостреннях включали госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії чи інші відділення, незапланованих візитів до пульмонолога, загального лікаря, медичної сестри, відділення невідкладної допомоги, вартість поїздки в машині швидкої допомоги, функціональних легеневих тестів, лабораторних аналізів і вартість медикаментів. Підраховано, що в пацієнтів середня кількість загострень і число днів, у які вони мали загострення, за рік були відповідно 0,8 та 12,97. Приблизно 40% пацієнтів мали одне чи більше загострень. Середня тривалість загострень була 16,1 дня, а середня тривалість госпіталізації, викликані загостреннями ХОЗЛ, — 13,6 дня. Пацієнти, які перенесли загострення захворювання, використали 73% загальних витрат на допомогу всім хворим, залученим у клінічне дослідження (вартість досліджуваних медикаментів не враховано). Крім того, середня вартість важкого загострення була оцінена в 3361 Євро, тоді як вартість загострення середньої важкості та легкого — відповідно 103 та 27 Євро. Ці результати свідчать, що середня вартість важкого загострення була в більш ніж 30 разів вищою від вартості загострення середньої важкості. Запобігання важким загостреннями дасть можливість зекономити значні кошти.

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ

Стандартні визначення ХОЗЛ не включають загострень ХОЗЛ в описі комплексу захворювання. Пацієнти з ХОЗЛ у середньому мають 1—2 загострення протягом року, кожне з яких триває приблизно 12 днів. Частота загострень зростає з важкістю захворювання і може посилити його прогресування. Визначення загострень ХОЗЛ ґрунтуються на змінах у клінічній симптоматиці, включаючи посилення задишки чи продукування харкотиння, зміну кольору, об'єму чи консистенції харкотиння, посилення кашлю чи задишки, наявність гарячки. Етіологія загост-

рень невідома, лікування є емпіричним і базується лише на основі кількох контрольованих досліджень. Доведено, що, крім емпіричного застосування антибіотиків та кортикостероїдів, інгаляційні бронходилататори можуть знижувати число загострень ХОЗЛ. Дані одного з останніх проспективних, рандомізованих, подвійно-сліпих клінічних досліджень, яке охопило 1067 пацієнтів (опубліковані в журналі *Chest* 1999; 115: 635-41), свідчать, що застосування лише самого іпратропіуму чи в комбінації з сальбутамолом знизили число загострень на 33%, порівняно з лікуванням лише сальбутамолом. Зменшення числа та скорочення тривалості загострень сприяли суттєво нижчим витратам на допомогу. Виявлено ще більший позитивний вплив щодо загострень при застосуванні нового антихолінергічного засобу тривалої дії тіотропіуму.

ПІСЛЯМОВА.

РЕАЛІЇ ТА МАЙБУТНЄ ХОЗЛ.

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ХОЗЛ

Ведення хворих з ХОЗЛ — складна та повна суперечностей клінічна проблема. Згідно з даними Burrows та співавт. (1987) понад 50% пацієнтів з ХОЗЛ помирають протягом 10 років від часу встановлення діагнозу. З огляду на це вже понад 10 років найактуальнішим аспектом ХОЗЛ, незважаючи на термінологічну невизначеність, а інколи й термінологічну еквілібристику (Мед. світу, 1999, т. 6, №4, с. 205—210), залишається саме стратегія і тактика ведення цих хворих. У дев'яностих роках настав перелом у підходах до діагностики та лікування ХОЗЛ, який завершився розробкою стандартів (Канада, 1992; США, 1992; Європейське респіраторне товариство, 1995; Великобританія, 1997; Україна, 1999). У міжнародних та національних настановах сформульована необхідність тривалого, а в більшості випадків пожиттєвого лікування ХОЗЛ з метою зниження темпів прогресування дифузного ураження бронхів, яке зумовлює посилення бронхіальної обструкції та дихальної недостатності; зменшення частоти та тривалості загострень; підвищення толерантності до фізичного навантаження та поліпшення якості життя.

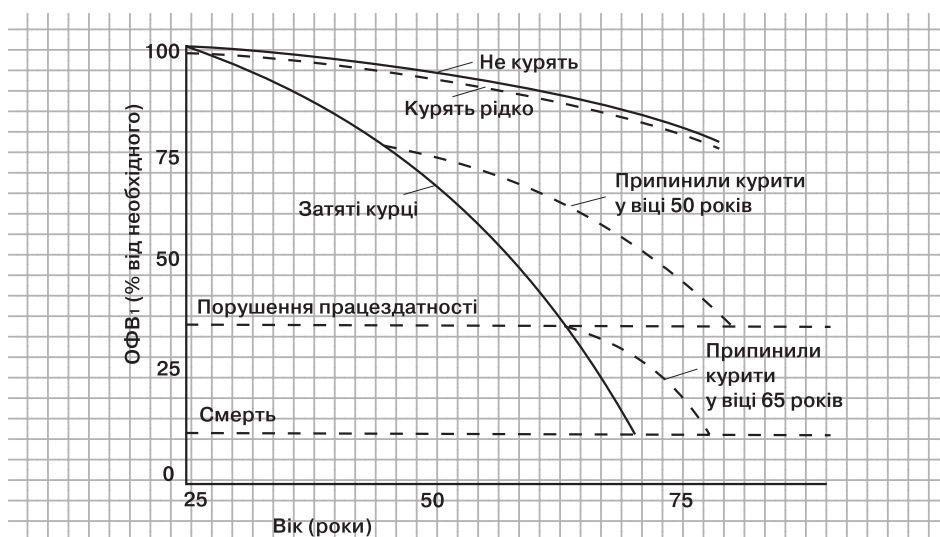


Рис. 2. Різниця тривалості життя курців та колишніх курців (P. Barnes, 1995)

Вказані стратегічні напрямки є основним орієнтиром для розробки індивідуальної лікувальної програми. Визначаючи стратегію ведення конкретного хворого, варто зазначити, що мета лікування повинна бути реальною і достатньою. З позицій “медицини доказів” добір засобів для терапії ХОЗЛ обов’язково враховує доведений у рандомізованих дослідженнях (зокрема, Lung Health Study, 1994; Combivent Study, 1994; низка досліджень щодо комбінованої терапії ХОЗЛ сальбутамолом з іпратропіуму бромідом, 1999) позитивний вплив ліків на зменшення обструкції дихальних шляхів, числа загострень, прогноз та якість життя в цілому. Переконливо доведено, що насамперед припинення куріння сповільнює швидкість зниження вентиляційної функції легень (рис. 2).

Ефективність тривалого застосування бронхолітиків, особливо антихолінергічних засобів у хворих з ХОЗЛ є суттєво вищою при припиненні куріння. Медикаментозне втручання у хворих з ХОЗЛ, які продовжують курити, можна порівняти з фарбуванням по заіржавленій поверхні.

При формуванні стратегії і тактики лікування хворих з ХОЗЛ головним чином виділяють два підходи: *лікування ХОЗЛ у фазі ремісії захворювання (табл. 1) та лікування загострень ХОЗЛ (табл. 2).*

Загальними принципами ведення хворих з ХОЗЛ є *раннє втручання та послідовна терапія на всіх етапах розвитку ХОЗЛ* (принцип step up). Провідні фахівці в галузі ХОЗЛ обговорюють також іншу можливу терапевтичну стратегію, в основі якої лежить принцип step down. Така тактика полягає в максимальній терапії з застосуванням повних доз антихолінергічних засобів, бета-агоністів, теофілінів та кортикостероїдів на початку лікування, і при досягненні найкращих індивідуальних результатів рекомендована їх підтримка шляхом добору найнижчих терапевтичних режимів. Імовірно, початковий максимальний терапевтичний режим показаний хворим з важким ХОЗЛ, а підхід за принципом step up (послідовна терапія) має переваги у пацієнтів з легшим перебігом захворювання. Для забезпечення доброї піддатливості до ліку-

Таблиця 1.
Лікування ХОЗЛ поза загостренням (підтримуюча терапія)

Ступінь важкості	Бронходилататори	Антибактерійні засоби	Мукорегулятори	Кортикостероїди	Оксигенотерапія
Легкий	М-холінолітики	Не показані	При симптомах мукостаза	Не показані	Не показана
Середній	М-холінолітики β-агоністи Метилксантини (за показами)	Вакцинація при інфекційних рецидивах частіше 2 разів на рік	При симптомах мукостаза	За показами	Не показана
Важкий	М-холінолітики β-агоністи Метилксантини	Не показані	При симптомах мукостаза	За показами	Тривала малопотокова оксигенотерапія

вання (комплаєнс) терапевтичний режим повинен бути якомога простішим, а кількість ліків — якнайменшою. Зважаючи на те, що лікування хворим з ХОЗЛ призначається на тривалий період, а в переважній більшості і пожиттєво, суттєвими факторами добору засобів є вплив ліків на якість життя хворих, а також їх вартість. З огляду на ці вимоги, нині перевага надається комбінованим препаратам, в яких поєднані антихолінергічні та симпатоміметичні середники, зокрема Беродуалу та Комбівенту.

Щодо загострень ХОЗЛ, то незалежно від їх причини, змінюється значущість різних патогенетичних механізмів у формуванні симптомокомплексу захворювання. Основними принципами лікування загострень ХОЗЛ є інтенсифікація бронходилатуючої терапії і застосування антибактерійних засобів строго за показами. Інтенсифікація бронходилатуючої терапії полягає як у збільшенні доз, так і в модифікації способів доставки препаратів: застосування спейсерів, небулайзерів. При важкій обструкції дихальних шляхів показане внутрішньовенне введення препаратів, розширені покази до призначення кортикостероїдів.

МАЙБУТНЄ ХОЗЛ

Несприятливий прогноз щодо динаміки показників захворюваності та смертності від ХОЗЛ важко запевнити і в Україні. Через те всі світові досягнення в галузі ХОЗЛ мають для наших спеціалістів не тільки теоретичне, а й практичне значення. Про нові пошуки в клітинних механізмах ХОЗЛ та успіхи в терапевтичних підходах повідомили недавно (27 липня 2000 р.) на сторінках дуже авторитетного журналу "The New England Journal of Medicine" у рубриці "Медичний прогрес". Автор публікації "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" професор з Націо-

Таблиця 2.
Лікування загострення ХОЗЛ

Ступінь важкості	Антибактерійна терапія	Бронходилататори	Кортикостероїди	Гемодиліюція	Мукорегулятори	Оксигенотерапія
Легкий	За показами	М-холінолітики β-агоністи	За показами per os або внутрішньовенно	Не показана	+	Не показана
Середній	Антибіотики	М-холінолітики β-агоністи (небулайзер) Метилксантини	За показами per os або внутрішньовенно	При рівні Hb понад 150 г/л Еритроцитозферез Дезагреганти	+	При зниженні pO ₂ нижче 65 мм рт. ст. – мало- потокова через маску або назальний катетер
Важкий	Антибіотики	М-холінолітики β-агоністи (небулайзер або довенно) Метилксантини (довенно)	per os або внутрішньовенно	Еритроцитозферез Дезагреганти Низькомолекулярні дексрани	+	Малопотокова через маску або назальний катетер

нального інституту серця і легенів (Лондон, Об'єднане Королівство) Peter Barnes є загально визнаним світовим авторитетом серед дослідників захворювань дихальних шляхів. Коротко зупинимось на суті висвітлених проблем.

Всесвітня організація охорони здоров'я передбачає, що до 2020 року ХОЗЛ піднімуться з 12 місця серед найпоширеніших у світі захворювань на 5 місце, а як причина смертності ХОЗЛ замість теперішньої 6 позиції посядуть 3. Причинами такого драматичного зростання всіх показників щодо ХОЗЛ є: зменшення смертності внаслідок інших захворювань, зокрема, серцевосудинних захворювань в індустріальних країнах та інфекційних захворювань у країнах, що розвиваються; поширення куріння та забруднення довкілля у країнах, що розвиваються (наприклад, приготування їжі в обмеженому просторі, забруднення повітря діоксидом сірки, професійні шкідливості, пов'язані з хімічними факторами, зокрема, кадмієм).

Роль підвищеної чутливості (гіперреактивності) бронхів та алергії як факторів ризику ХОЗЛ усе ще не переконлива. Атопія, концентрація сироваткового IgE та еозиніфілія крові не є важливими факторами ризику, проте в дослідженні Lung Health Study продемонстровано, що підвищена чутливість дихальних шляхів до інгаляцій метакхоліну була предиктором прискореного погіршення функції легень через п'ять років. Низька вага при народженні є також фактором ризику ХОЗЛ.

Велике значення в патогенезі ХОЗЛ надають порушенню протеазно-антипротеазного балансу. Посилення протеазної активності призводить до руйнування еластичних волокон сполучнотканинного каркасу легень. Найбільша увага прикована до нейтрофільної еластази та протеїнази 3, які є нейтрофіль-дериватами серинових протеаз, та до катепсинав. Серинові протеази є також стимулами секреції слизу і можуть відігравати важливу роль у гіперсекреції при хронічному бронхіті. Зростають докази, що при емфіземі спостерігається підвищена концентрація та активність матричних металопротеїназ (дериватів з макрофагів та нейтрофілів). У нормі всі протеолітичні ензими нейтралізуються антипротеазами. Куріння може викликати запалення і посилити звільнення протеаз. Порушення протеазно-антипротеазного балансу при ХОЗЛ показано на рис. 3.

Накопичуються докази, що оксидантний стрес теж відіграє чималу роль у розвитку ХОЗЛ, зокрема, їх загострень. Маркером оксидантного стресу є концентрація в сечі 8-ізопростану. Оксидантний стрес спричиняє загострення ХОЗЛ шляхом кількох механізмів, включаючи активацію фактора транскрипції ядерного фактора- κ B (NF- κ B), який "вмикає" гени, пов'язані з посиленням продукування некротичного фактора пухлин (TNF- α), інтерлейкіну-8 та інших протеїнів запалення. Оксиданти руйнують також антипротеази.

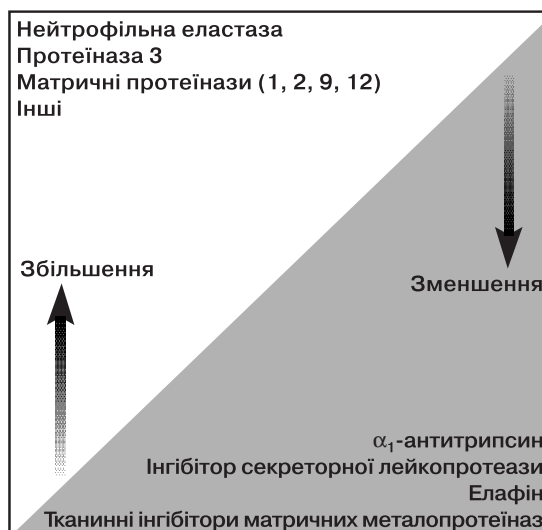


Рис. 3. Протеазно-антипротеазний дисбаланс при ХОЗЛ.

Таблиця 3.
Нові групи медикаментозних засобів для лікування ХОЗЛ

Антагоністи медіаторів
Антагоністи лейкотрієну B ₄
Інгібітори 5-ліпоксигенази (зилеутон)
Антагоністи інтерлейкіну 8
Інгібітори фактору некрозу пухлин (моноклональні антитіла, інгібітори конвертази фактору некрозу пухлин)
Антиоксиданти
Інгібітори протеаз
Інгібітори нейтрофільної еластази
Інгібітори катепсину (сурамін)
Неселективні (батимастат, маримастат) і селективні інгібітори матричних металопротеїназ
α-антитрипсин
Інгібітори секреторної лейкопротеїнази
Елафін
Протизапальні засоби
Інгібітори фосфодієстерази 4
Інгібітори ядерного фактору — κB
Інгібітори молекул адгезії
Інтерлейкін-10
Інгібітори p38 мітоген-активованої протеїнкінази

Нові напрямки терапії ХОЗЛ

Базисною терапією ХОЗЛ на нинішньому етапі залишаються бронходилататори. Декілька досліджень засвідчили позитивний вплив при застосуванні інгаляційних β₂-агоністів тривалої дії сальметеролу та формотеролу в пацієнтів з ХОЗЛ. Додатковою перевагою цих засобів є послаблення інфекційного чинника загострень шляхом зменшення адгезії бактерій, зокрема *Haemophilus influenzae*, до епітеліальних клітин дихальних шляхів. Велику перспективу має впровадження в клінічну практику застосування антихолінергічного засобу тривалої дії тіотропіуму броміду.

Припинення куріння — нині єдина стратегія, яка запобігає прогресуванню обструкції дихальних шляхів.

Ліпше розуміння клітинних і молекулярних механізмів розвитку ХОЗЛ сприяє розвитку нових медикаментозних засобів, узагальнених у таблиці 3.

Проте залишається не повністю зрозумілим, як антагоністи лише одного медіатора матимуть суттєвий клінічний вплив, оскільки багато медіаторів з перехресними діями беруть участь у розвитку ХОЗЛ та їх загострень. Ефективність нових засобів дасть можливість “ухилитися” від прогресування ХОЗЛ на ранніх стадіях.

Підготувала *Ольга Толох*