

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

## НОВІТНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В ПУЛЬМОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Островський М.М., Кулинич-Міських М.О., Савеліхіна І.О.

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб, м. Івано-Франківськ, Україна  
e-mail: mariana.kulynychmiskiv@gmail.com*

**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". 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. Таким чином досягається максимальна ефективність при мінімальних фармакологічних витратах та побічних ефектах, оскільки саме інгаляційні системи надають оптимальну можливість для подачі лікувальних середників безпосередньо в дихальну систему хворого.

Світова медична громадськість, проаналізувавши досвід останніх десятиліть, прийшла до висновку, що головні принципи терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 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.

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

**Вступ.** 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, вималюється 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 цю недугу витрачаються нераціонально, а її лікування і до сьогодні залишається проблемним як у плані забезпечення медикаментозними середниками (враховуючи їх вартість та відсутність централізованих загальнодержавних програм фінансування), так і щодо 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% економічних збитків 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 із причин непрацездатності, стаціонарного лікування і т.д.) становлять лише 7%, а це втричі менше, ніж при бронхіальній астмі, хоча сума-

рні економічні витрати на ХОЗЛ в 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 отже 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 імponує думка Ю.І. Феценка 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 середників безпосередньо в дихальну систему хворого [10].

Світова медична громадськість, проаналізувавши досвід останніх десятиліть, прийшла до висновку, 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. Феценка, Т.О. Перцевої, Л.О. Яшиної [4, 5], що дотримання означених вище постулатів здатне максимально забезпечити досягнення провідних завдань у лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень, зокрема:

- 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 бронходилатация, навіть стійка, не дозволяє повною мірою 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, є сповільнення швидкості 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 фармакоterapiї 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].

Дещо 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 β2-агоністами можуть знижувати загальну смертність у хворих на ХОЗЛ [39, 44].

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

У 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 Р. 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, скупченням клітин запалення, слизу і плазми в просвіті бронхів, спазмом гладеньких м'язів і контролюється парасимпатичним відділом вегетативної нервової системи, тonus 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 тonus стратегічно визначає стан гладеньких м'язів дихальних шляхів, а отже, є важливим чинником, що визначає просвіт дихальних шляхів [14]. Холінергічна іннервація найпоширеніша на рівні бронхів великого і середнього калібру і меншою мірою – на рівні периферійних бронхів [14]. Ендогенним 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 іннервацію від постгангліонарних парасимпатичних нервів [14, 20, 43]. Відомо мінімум 5 підтипів мускаринових рецепторів, у легень 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 Р. J. Barnes та співав., М2-рецептори є авторецепторами і їх активація за механізмом зворотного зв'язку призводить до пригнічення вивільнення ацети-

лхоліну 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 іпратропій бромід, належить до четвертинних амонієвих сполук [38]. Цей препарат діє на головний і чи не єдиний зворотний механізм недуги – холінергічну бронхоконстрикцію, причому його холіноблокуюча дія приблизно в 10 разів перевершує таку іпратропію броміду [21, 38].

Нам імпонує думка D. Tashkin та V. R. Celli й співав. про те, що незалежно від досягнених успіхів продовжують залишатися незрозумілими 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]. На протязі 3 років у цьому дослідженні прийняли 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].

Відрадно відмітити, що це дослідження дало змогу вперше продемонструвати ефективність комбінованого використання пролонгованого  $\beta_2$ -агоніста й інгаляційного глюкокор-

тикостероїду в плані покращення функції легень та якості життя [29]. Ми повністю підтримуємо думку Ю.І. Феценка 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 це дослідження вважається найбільш широкомасштабним, оскільки в ньому проведено оцінку даних 5993 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II-IV стадій, упродовж 4-ох років. За даними М. 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, цей 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. Сьогодні 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. Феценка, загострення є головною причиною госпіталізації, погіршення якості життя пацієнтів із ХОЗЛ та смерті, яка при дестабілізації перебігу досягає 5% [4]. За даними Р.І. Barnes та співав., Ю.І. Феценка та співав., у пацієнтів під час загострень відмічається підвищення рівня цитокінів, що призводить до посилення активності запалю-

льного процесу та зростання ризику повторних загострень, що виливається 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/флутиказона пропіонат, за даними В.Р. Celli 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 флутиказона 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 щодо лікування досліджуваної нами патології пов'язується із даними публікацій М. 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 проти 12,5 місяців в групі контролю ( $p < 0,05$ ) [31]. Крім того, тіотропій значно зменшує 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 похилого та старечого віку [10]. Суттєвою перевагою цієї 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 бронхолегеневій патології, а простота та доступність інгаляційного пристрою дозволяє цьому середнику посідати особливе місце в пульмонологічній практиці.

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

Роботи науковців свідчать про те, що холінолітики володіють деякими протизапальними властивостями, що проявляється зменшенням хемотаксису нейтрофілів і продукції лейкотрієну В<sub>4</sub> [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 слизистими 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., що холінолітики регулюють деякі клітинні функції, секрецію, активність війчастого епітелію, його проліферацію та диференціацію, міжклітинні взаємодії, продукцію цитокінів і медіаторів запалення [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 малодослідженим.

Таким чином, на сьогодні чітко відомі наступні особливості перебігу ХОЗЛ: падіння ОФВ<sub>1</sub> швидше прогресує в молодих осіб (молодших 55 років), хоча це й протирічить моделі зниження функції легень (C.Fletcher, R.Peto, 1977); найбільш швидко ОФВ<sub>1</sub> знижується у II стадії; швидкість падіння ОФВ<sub>1</sub> залежить від вихідних розмірів легень і деяких расових відмінностей; зі швидкістю падіння ОФВ<sub>1</sub> 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 ОФВ<sub>1</sub> і тимчасово відновити втрачену функцію легень; використання бронхолітиків тривалої дії тіотропію і салметеролу (в комбінації з флутиказона пропіонатом) 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 ОВФ<sub>1</sub> (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 вищезазначені факти, ми мали підстави сподіватися, що за рахунок багатовекторності свого впливу на різноманітні патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу, тіотропій бромід, будучи засобом базової терапії, здатен проявити себе не тільки як пролонгований бронхолітик, а й показати інші промінентні точки свого прикладання. На нашу думку, патогенетично обґрунтоване використання обраного нами середника у лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень повинно потенціювати ефекти терапії, сприяти покращанню наслідків медикаментозної корекції через імовірний вплив на локальний захист та морфологіч-

ну перебудову слизової оболонки бронхів, процеси неоколагенезу, активність антиателектатичних факторів, пролонгувати фазу ремісії та стабілізувати перебіг хвороби, що визначає доцільність і перспективність цієї роботи.

#### References:

1. Feschenko, Iu. I. Kontrol nad KHOZL – vozmozhen li on sehodnia? Iu.I. Feschenko, L.A. Iashyna, T.A. Pertseva // Zdorovia Ukrainy. — hruden 2010 — №1 (13). — С. 10 — 11.
2. Feschenko Iu.I. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen: etiologia, patohenez, klasyfikatsia, diahnozyka, terapiya (proekt natsionalnoi uhody): materialy zizdu. Iu. I. Feschenko, L.O. Iashyna, O.Ia. Dziublyk [ta inshi] // Ukrain-sky pulmonolohichny zhurnal. — 2013. — №3. — Dodatok. — С. 7—12.
3. Nakaz MOZ Ukrainy №555 vid 27.06.2013 "Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen".
4. Ostrovskiy N. N. Rezultaty UPLIFT – novye vozmozhnosti v lechenii khronicheskikh obstruktyvnykh zabolevaniy lehkikh / N.N. Ostrovskiy, L.A. Iashyna, Iu.I. Feschenko // Zdorovia Ukrainy. – 2009, hruden. – №24. – С.30-31.
5. Pertseva T. O. Preimuschestva ranneho i dlitel'nogo lechenia KhOZL s primeneniem tiotropia / T. O. Pertseva // Zdorovia Ukrainy. – 2009, liuty. – №2/1. – С.8.
6. Porivnialni dani pro rozpovsiudzhenist khvorob orhaniv dykhannia i medychnu dopomohu khvorym na khvoroby pulmonolohichnoho ta alerhichnoho profilii v Ukraini za 2001-2005 rr. / AMN Ukrainy. Tsentri medychnoi statystyky. In-ftyziatrii i pulmonolohii im. F.H.Ianovskoho. – K., 2006. – 45 c.
7. Rezoliutsia IV zizdu ftyziatriv i pulmonolohiv Ukrainy [Tekst]: informatsiyny lyst / Instytut ftyziatrii ta pulmonolohii im. F.H.Ianovskoho AMN Ukrainy. – Kyiv, 2008. – 2 c. [Rezoliutsia]
8. Spiriva v lechenii KhOZL: novye dokazatelstva effektivnosti i bezopasnosti premenenia po rezultatam issledovania UPLIFT / Iu.I. Feschenko, L. A. Iashyna // [Materialy preskonferentsii po problemakh diahnozyky i likuvannia khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen (KhOZL) u sviti ta v Ukraini] Zdorovia Ukrainy. – 2008, zhovten. – №20. – С.11.
9. Merkulova O. Obstruktyvni zakhvoriuvannia lehen: realii klinichnoi praktyky // Zdorovia Ukrainy. – № 2 (39). – 2017. – С. 34-36.
10. Feschenko Iu. I. Osnovy inhaliatsiynoi terapii pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen ta bronkhialniy astmi / Iu. I. Feschenko, T.O. Pertseva, L. I. Konopkina. – K.2005. – 72c.
11. Ostrovsky M. M. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen: novi vidtinky problemy / M. M. Ostrovsky // Astma i alerhia. – 2016. – №4. – С. 52-54.
12. Ovcharenko S.I. Evoliutsia hlobalnoy initsiatyvy po khronicheskoy obstruktyvnoy bolezni liohkikh i novy podkhod k protivovospalitel'noy terapii / S.I. Ovcharenko, Ia.K. Haletskayte // Lechaschiy vrach. — 2014. — №1. URL:<http://www.lvrach.ru/2014/01/15435880>
13. Feschenko Iu. I. Veduschie spetsyialisty proanalizirovali tekushee sostoianie problemy KhOZL v Ukraine i nametili puti ee reshenia [Tekst] / Iu.I. Feschenko, L. A. Iashyna // Zdorovia Ukrainy — hruden 2010 — №24 (253) — С. 31 — 33.
14. Kistemaker LE, van Os RP, Dethmers-Ausema A, et al. Muscarinic M3 receptors on structural cells regulate cigarette smoke-induced neutrophilic airway inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;308(1):L96–L103.
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. Rice KL, Leimer I, Kesten S, Niewoehner DE. Responses to tiotropium in African-American and Caucasian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Transl Res.* 2008; 152(2):88–94.
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. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, P.J. Barnes // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol.29. – p. 1224-1238.
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. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015; 5 (2): 020415.
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. Alagha K, Palot A, Sofalvi T, et al. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5 (2):85–98.
33. Jones P.W. COPD assessment test --rationale, development, validation and performance / P.W. Jones // *J. COPD.* – 2013. – Vol.10. – № 2. – P. 269-271.
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. Antó // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2007. – Vol. 175. – P. 458-463.
35. Gosens R. Muscarin receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD / R. Gosens, J. Zaagsma, H. Meurs, [et al ] // *Respir Ses.* – 2006. – Vol.7. – P.73.
36. Gosens R. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling / R. Gosens, 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 (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017. Available from: <http://goldcopd.org/>
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. Gosens, H. Maarsingh, H. Meurs // Abstract presented at European Respiratory Society (ERS) annual meeting, Vienna, Austria. 12-15 September, 2009.

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

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Островский Н.Н., Кулинич-Миськив М.О., Савелихина И.А.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней, г. Ивано-Франковск, Украина  
e-mail: mariana.kulynychmiskiv@gmail.com*

**Резюме.** Приведен литературный обзор проблем 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". Ингаляционная терапия – один из наиболее часто используемых методов лечения больных с бронхообструктивной патологией, который применяется

для создания необходимой концентрации лекарственного вещества в определенной зоне респираторного тракта, обеспечения местной активности препарата, минимального накопления лекарств в других органах и системах организма. Таким образом достигается максимальная эффективность при минимальных фармакологических расходах и побочных эффектах, поскольку именно ингаляционные системы предоставляют оптимальную возможность для подачи лечебных средств непосредственно в дыхательную систему больного. Мирская медицинская общественность, проанализировав опыт последних десятилетий, пришла к заключению, что главные принципы терапии больных хроническим обструктивным заболеванием легких заключаются в регулярности и постоянстве базовой терапии в соответствии со степенью тяжести заболевания; постепенном наращивании интенсивности лечения в зависимости от степени тяжести заболевания; вариативности индивидуального подбора лечебных программ в зависимости от ответа на лечение, которую определяет тщательный мониторинг клинико-функциональных признаков заболевания.

**Ключевые слова:** хронические обструктивные заболевания легких, лечение, тiotропия бромид.

UDC 616.223.002+616-071-059+547.914+576.8.007.3+616.24-073.173

## **CURRENT PROBLEMS OF TREATMENT AND MODIFICATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

M.M. Ostrovskyy, M.O. Kulynych-Miskiv, I.O. Savelikhina

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Phthiology and Pulmonology with the course of occupational diseases, Ivano-Frankivsk, Ukraine  
e-mail: mariana.kulynychmiskiv@gmail.com*

**Abstract.** The article contains literature review on the problems of treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Recommendations "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 highlighted. Inhalation therapy as one of the most commonly used methods of treatment for patients with broncho-obstructive pathology is used to create the necessary concentration of medicinal substance in a certain area of the respiratory tract, providing local activity of the drug, minimal accumulation of drugs in other organs and systems of the organism. In this way, maximum efficacy is achieved with minimal pharmacological costs and side effects, since it is precisely inhalation systems that provide the optimum opportunity for the delivery of therapeutic agents directly to the respiratory system of the patient. The world medical community, having analyzed the experience of the last decades, came to the conclusion that the main principles of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease are the regularity and continuity of the basic therapy according to the severity of the disease; gradual increase in the intensity of treatment depending on the severity of the course of the disease; the variability of the individual selection of treatment programs, depending on the response to treatment, which is determined by careful monitoring of the clinical and functional features of the disease.

The rapid evolution of pulmonary pathology and the unstable development of the pharmacological industry make it necessary to further conduct modern research on the interaction of sanogenetic systems for the protection of the macro organism in conditions such as aggression of pathological exogenous and endogenous factors and adaptation to them. The present conditions put forward to the medical community (pulmonologists, therapists, family physicians, etc.) the task of using well-balanced, scientifically substantiated and consolidated programs for the diagnosis of COPD in the early stages, when the rate of progression of the disease is significantly reduced.

Due to the multi-vector of its influence on the various pathogenetic mechanisms of development of the pathological process, tiotropium bromide, being a means of basic therapy, is able to manifest itself not only as prolonged bronchodilator, but also to show other manifestations of its application.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, treatment, tiotropium bromide.

Стаття надійшла до редакції 07.04.2018 р.