

**Л.Д. Тодоріко**, д.м.н., професор,  
зав. кафедри фізіотерії та пульмонології  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці



Д.м.н., професор  
Л.Д. Тодоріко

## Хронічне обструктивне захворювання легенів: сучасні погляди на діагностику та диференційовану фармакотерапію згідно з GOLD

**Х**ронічні обструктивні захворювання легенів (ХОЗЛ) – проблема, актуальність якої в усьому світі стрімко зростає [5, 11, 13, 28]. За прогнозами фахівців, до 2020 р. ХОЗЛ посяде 3-тє місце в структурі причин смертності, і на сьогодні це єдине захворювання, показник смертності від якого продовжує зростати [12]. На ХОЗЛ страждає від 8 до 40% дорослого населення віком 40 років і старше.

Лише у половини хворих на ХОЗЛ діагноз достовірно обґрунтований. Поширеність ХОЗЛ у Чернівецькій області серед осіб, старших 60 років, становить 40,8% усіх бронхолегеневих захворювань [7, 9]. Середня тривалість життя пацієнта з ХОЗЛ після встановлення II групи інвалідності – 5,5 року. Згідно з даними по Україні, показник виявлення ХОЗЛ за 2010 р. становив 1,23, по області – 1,78 (контрольний показник – 2,5–3,0) [11].

Згідно з останніми рекомендаціями (Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2011), ХОЗЛ трактується як захворювання, якому зазвичай можна запобігти і яке можна лікувати, яке характеризується персистувальним обмеженням швидкості повітряного потоку, що прогресує, і асоціюється з по-

силенням хронічної запальної відповіді дихальних шляхів (ДШ) і легенів на вплив патогенних частинок або газів [12]. Загострення і коморбідні стани значно поглиблюють тяжкість захворювання [15, 28].

Незаперечним на сьогодні є факт багатокомпонентності патогенезу ХОЗЛ. Розвиток і прогресування цього захворювання характеризується не повністю зворотним обмеженням прохідності ДШ, супроводжується запаленням, мукоциліарною дисфункцією, структурними змінами з обмеженням повітряного потоку, а також системним компонентом [2, 9].

При ХОЗЛ у патологічний процес залучаються термінальні бронхи та респіраторні відділи легенів з розвитком перибронхіального фіброзу, емфіземи, бронхообструктивного синдрому (БОС) та порушення легеневої вентиляції, що прогресує. Порушення прохідності бронхів при ХОЗЛ формується за рахунок зворотного та незворотного компонентів. Зворотний компонент характеризується двома важливими складниками: спазмом непосмугованих

м'язів (у тому числі під впливом підвищеного тону-су *n. vagus* або недостатньої  $\beta$ -адренорецепції стінки бронхів) і запальним набряком. Обмеження прохідності ДШ при ХОЗЛ прогресує і асоціюється з незвичною запальною відповіддю легенів на шкідливі частинки або гази, що утворюються у зв'язку з курінням [4, 17].

ХОЗЛ – наслідок взаємодії організму з навколишнім середовищем, не останню роль у патогенезі відіграє генетична схильність та вік [18]. Згідно з результатами деяких досліджень [3], існує взаємозв'язок між генами (ген, що кодує матриксну металопротеїназу 12) і навколишнім середовищем, що може призвести до розвитку ХОЗЛ, оскільки такий генетичний чинник, як вроджений дефіцит  $\alpha$ -антитрипсину, спостерігається рідко.

**Чинником ризику розвитку ХОЗЛ**, за даними деяких дослідників [18, 22], є **низька маса тіла при народженні**. За результатами масштабного епідеміологічного дослідження TESAOD, чинником ризику розвитку ХОЗЛ є і **бронхіальна астма (БА)** [11]. Так, у хворих на БА ризик розвитку ХОЗЛ у 12 разів вищий, ніж у осіб без неї. Також чинником ризику виникнення ХОЗЛ на сьогодні є **туберкульоз**, а ВІЛ-інфекція може прискорити розвиток емфіземи у курців [4].

Згідно з результатами низки досліджень [1, 9], запальний процес при ХОЗЛ уражає всі структури стінки бронха: епітеліальний покрив, базальну мембрану, бронхоасоційовані лімфоїдні вузлики, ендотелій судин, гладенькі м'юцити бронхів. Під час електронно-мікроскопічного дослідження власної пластинки слизової оболонки бронхів при прогресуванні захворювання в осіб літнього віку, хворих на ХОЗЛ, виявлено значні ультраструктурні зміни підслизової оболонки бронхів (рис. 1, 2).

Одночасно з ураженням легенів ХОЗЛ зумовлює розвиток значних позалегенових системних проявів, супутніх захворювань, які можуть обтяжувати перебіг основної хвороби [11].

**Для первинного скринінгу ХОЗЛ**, згідно з останніми рекомендаціями [19, 28], **слід використовувати п'ять питань**:

- Вам більше 40 років?
- Ви курите?
- Вас турбує кашель зранку?
- Ви відкашлюєте мокротиння?
- Вас турбує задишка?

Якщо отримано три і більше позитивних відповіді, то в пацієнта високий ризик виникнення ХОЗЛ. Такого хворого слід обов'язково направити на спірометрію.

Згідно з останніми рекомендаціями (GOLD, 2011), **обов'язковим набором досліджень для діагностики ХОЗЛ є**:

- спірометрія;
- бронходилатаційний тест;
- рентгенографія органів грудної клітки (ОГК).

У цілому **діагностика ХОЗЛ ґрунтується на таких даних, як**:

- клінічна симптоматика;
- тривале куріння в анамнезі;
- наявність контакту з промисловими шкідливостями або забрудненим повітрям;

- сімейний анамнез;
- часті респіраторні захворювання, особливо в холодну пору року;
- зменшення маси тіла;
- свистячий видих і подовження видиху (до 5 с).

Клінічні симптоми, які дають змогу запідозрити ХОЗЛ, наведено в табл. 1.

**Характерними ознаками ХОЗЛ є наступні:**

- початок захворювання у віці після 40–45 років;
- тривале куріння в анамнезі (10–20 пачко-років);
- поступовий розвиток задишки, впродовж років;
- кашель з мокротинням або без нього;
- скутість грудної клітки;
- знижена толерантність до фізичного навантаження.



Рис. 1. Епітелій правого верхньочасткового бронха при ХОЗЛ: апікальна поверхня в'їччастої клітини. Деформована та нерівномірно потовщена в'їчка з деструкцією фібрилярного апарату



Рис. 2. Епітелій правого верхньочасткового бронха при ХОЗЛ. В'їччастий апарат більшої частини апікальної поверхні клітин відсутній. Наявні поліморфні цитоплазматичні вирости. Крайня клітина ліворуч з ознаками дистрофії. Електроннограма, х5 000

Таблиця 1. Клінічні симптоми, які дають змогу запідозрити ХОЗЛ

Хронічний кашель	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Часто турбує впродовж дня</li> <li>• Іноді виникає вночі або вранці</li> </ul>
Хронічне виділення мокротиння	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У разі будь-якого постійного виділення мокротиння слід запідозрити ХОЗЛ</li> </ul>
Задишка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прогресує</li> <li>• Постійна (щодня)</li> <li>• Описується пацієнтом як «нестача повітря», «задуха», «утруднене дихання» тощо</li> <li>• Посилюється під час фізичного навантаження</li> <li>• Посилюється при респіраторних інфекціях</li> </ul>

**Фізикальні ознаки** у пацієнтів із ХОЗЛ неспецифічні. За результатами об'єктивного дослідження ХОЗЛ супроводжується: подовженим видихом (більше 5 с), гіперздуттям легенів, ослабленням дихальних шумів, свистячим диханням у разі тяжкого перебігу захворювання, коробковим перкуторним звуком, центральним ціанозом (при значній гіпоксемії), участю в акті дихання додаткових м'язів, диханням через зімкнуті губи (свідчить про виражене обмеження прохідності повітряного потоку). Периферійні набряки, пульсація яремних вен, збільшення печінки (симптом Пleshа) і ознаки легеневої гіпертензії спостерігають у випадку розвитку легеневого серця (*cor pulmonale*).

**Спірометрія** – «золотий стандарт» діагностики й оцінки прогресування ХОЗЛ – необхідна для диференційної діагностики, визначення ступеня тяжкості захворювання, оцінки відповіді на терапію, раціонального ведення загострення, моніторингу перебігу та тривалого прогнозу захворювання.

**Лабораторна й інструментальна діагностика ХОЗЛ також включає:**

- дослідження  $\text{SaO}_2$  – у стані спокою (в разі помірного та тяжкого перебігу захворювання), під час фізичного навантаження, вночі (за підозри на синдром сонного апное);
- визначення вмісту газів артеріальної крові (при помірному або тяжкому перебігу ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> <50% або  $\text{SaO}_2$  <92%);
- дослідження мокротиння;
- клінічне дослідження крові;
- заповнення опитувальників щодо якості життя;
- визначення вмісту гемоглобіну (при помірному або тяжкому перебігу ХОЗЛ, гіпоксемії);
- визначення концентрації  $\alpha_1$ -антитрипсину (при помірному або тяжкому перебігу ХОЗЛ, що дебютувало в дитинстві);
- ЕКГ (при помірному або тяжкому перебігу ХОЗЛ);
- за показаннями проводять полісомнографію, імпульсну осцилометрію (ІОС), бодіплетизмографію.

Під час діагностики ХОЗЛ застосовують такі променеві методи дослідження [22]:

- рентгенографію ОГК (особливо у разі тяжкого перебігу захворювання);
- комп'ютерну томографію (КТ; за підозри на наявність бул);
- магнітно-резонансну комп'ютерну томографію (МРКТ);
- перфузійну сцинтиграфію;
- однофотонну емісійну комп'ютерну томографію (ОФЕКТ). ОФЕКТ дає змогу проводити будь-які площинні та об'ємні реконструкції, які можна зіставити з такими при МРКТ. Це сприяє отриманню сумісних образів, детальному зіставленню морфологічних змін легеневої тканини та її мікроциркуляції;
- сумісні КТ-дослідження.

Ці методи дають змогу суттєво вплинути на тактику лікування і особливо – на планування хірургічних втручань.

Найчастіше при верифікації діагнозу ХОЗЛ проводять диференційну діагностику з БА, що ґрунтується на характеристиці запального процесу (табл. 2).

Згідно з аналізом літературних джерел і власних досліджень, за причиною звернення до лікаря перші симптоми ХОЗЛ розподіляються так:

- утруднене дихання – 70%;
- кашель – 21%;
- хрипи – 3%;
- мокротиння – 3%;
- інші – 3%.

Симптоми ХОЗЛ, що турбують найбільше, розподіляються так:

- утруднене дихання – 88%;
- кашель – 7%;
- хрипи – 1%;
- мокротиння – 3%;
- інші – 1%.

У цілому формулювання діагнозу ХОЗЛ ґрунтується на оцінці:

- симптомів (прогресуюча задишка, кашель, продукція мокротиння);
- ступеня обструкції (спірометрія);
- ризику розвитку загострення;
- наявності та тяжкості супутніх захворювань.

Оцінку симптомів частіше проводять за тестом ХОЗЛ (CAT-COPD Assessment Test): шкала з 8 пунктів і бальною оцінкою стану здоров'я при ХОЗЛ (<http://catestonline.org>) [1, 12]. Модифікований опитувальник mMRC (для оцінки ступеня тяжкості задишки), тест із 6-хвилинною ходьбою, шкалу Борґа використовують для визначення стану здоров'я та ризику смерті в майбутньому.

Критерії бронхіальної обструкції, зменшення просвіту бронхіального дерева, що проявляється хронічним обмеженням повітряного потоку, визначають за допомогою спірометрії та пневмотахометрії при виконанні форсованого експіраторного маневру.

Основним критерієм хронічного обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ є зниження співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <70% від належних величин. Ці зміни реєструють вже на початковій стадії ХОЗЛ. Висока зворотність цього показника дає змогу моніторувати стан прохідності бронхів та її варіабельність. Обструкцію вважають хронічною, якщо її реєструють як мінімум 3 рази впродовж року, незважаючи на терапію, що проводиться.

Таблиця 2. Диференційний діагноз БА і ХОЗЛ

Ознака	БА	ХОЗЛ
Клітини запалення	Опасисті клітини Еозинофіли CD4+ (Th2) Макрофаги +	Нейтрофіли CD8+ (Tc) Макрофаги ++
Медіатори запалення	LTB4, гістамін IL-4, IL-5, IL-13 Еутаксин, RANTES Оксидативний стрес +	LTB4 TNF- $\alpha$ IL-8, GRO- $\alpha$ Оксидативний стрес +++
Характер запалення	Дрібні ДШ Гіперреактивність ДШ +++ Злущування епітелію Фіброз + Паренхіма інтактна Секреція слизу +	Усі ДШ (крупні, середні, дрібні) Гіперреактивність ДШ $\pm$ Метаплазія епітелію Фіброз ++ Деструкція паренхіми Секреція слизу +++
Відповідь на ГКС	+++	$\pm$

Згідно з останніми рекомендаціями (GOLD, 2011), **спірометрична класифікація тяжкості ХОЗЛ** ґрунтується на постбронходилатаційному  $\text{ОФВ}_1$  і дає змогу виділити чотири ступеня (а не стадії, як раніше) порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД). Так, у пацієнтів з  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,70$ :

- GOLD 1 (легка бронхообструкція):  $\text{ОФВ}_1 > 80\%$  від належних величин;
- GOLD 2 (середнього ступеня тяжкості):  $50\% < \text{ОФВ}_1 < 80\%$  від належних величин;
- GOLD 3 (тяжка):  $30\% < \text{ОФВ}_1 < 50\%$  від належних величин;
- GOLD 4 (дуже тяжка):  $\text{ОФВ}_1 \leq 30\%$  від належних величин.

В останніх рекомендаціях [12] наголошено на необхідності проведення комплексної оцінки стану пацієнта із ХОЗЛ з виділенням групи, яких на сьогодні є чотири – А, В, С, D. В основу поділу лягли наявність і вираженість симптомів, ризику, що пов'язані зі ступенем бронхообструкції (виражена бронхообструкція –  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  від належних величин – асоціюється з високим ризиком несприятливого перебігу в майбутньому), і кількість загострень в анамнезі (два і більше загострень ХОЗЛ за останні 12 міс також асоціюються з високим ризиком несприятливих подій) [9, 12].

**Група А** – низький ризик несприятливих подій у майбутньому, невелика кількість симптомів. Сюди зараховують пацієнтів зі ступенем порушення ФЗД GOLD 1 і 2 ( $\text{ОФВ}_1 > 50\%$  від належних величин і/або  $\leq 1$  загострення на рік, оцінкою симптомів 0–1 бал за шкалою mMRC або  $< 10$  балів згідно з опитувальником CAT).

**Група В** – низький ризик несприятливих подій у майбутньому, велика кількість симптомів. До неї належать пацієнти зі ступенем порушення ФЗД GOLD 1 і 2 ( $\text{ОФВ}_1 > 50\%$  від належних величин і/або 0–1 загострення на рік, оцінкою симптомів  $\geq 2$  балів за шкалою mMRC або  $\geq 10$  балів згідно з опитувальником CAT).

**Група С** – високий ризик несприятливих подій у майбутньому, невелика кількість симптомів. До неї зараховують пацієнтів зі ступенем порушення ФЗД GOLD 3 і 4 ( $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  від належних величин і/або  $\geq 2$  загострень на рік, оцінкою симптомів 0–1 бал за шкалою mMRC або  $< 10$  балів згідно з опитувальником CAT).

**Група D** – високий ризик несприятливих подій у майбутньому, велика кількість симптомів. Сюди належать пацієнти зі ступенем порушення ФЗД GOLD 3 і 4 ( $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  від належних величин і/або  $\geq 2$  загострень на рік, оцінкою симптомів  $\geq 2$  балів за шкалою mMRC або  $\geq 10$  балів згідно з опитувальником CAT).

Куряція пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ залежить від того, до якої групи належить пацієнт, тобто вираженості симптомів і ризиків. У комплексну оцінку слід включати наявність супутніх захворювань і системних проявів ХОЗЛ. Під час оцінки ризику слід вибирати найвищу групу, згідно зі ступенем GOLD або анамнезом загострень (рис. 3, табл. 3).

Для оцінки ризику розвитку загострення при ХОЗЛ слід враховувати дані анамнезу і показники спірометрії:  $\geq 2$  загострень на рік або  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  від належних величин є індикаторами високого ризику розвитку загострення.

Для проведення раціональної терапії у пацієнтів із ХОЗЛ та оцінки ризику розвитку загострення варто

виділяти фенотипи ХОЗЛ. Такий поділ дає змогу чітко дотримуватися протоколу базисної терапії та більш прицільно розробляти лікування супутньої патології, яка, згідно із сучасними уявленнями про ХОЗЛ, найчастіше є системним проявом основного захворювання [3]. За пропозицією P.R. Burgel et al., гіпотетично можна виділити **4 фенотипи ХОЗЛ**:

- I фенотип – це пацієнти середнього віку з тяжким прогресуючим перебігом захворювання III–IV ступеня, у середньому спостерігають 4 загострення на рік.
- II фенотип – хворі літнього віку із ХОЗЛ II ступеня з нетяжкими супутніми серцево-судинними захворюваннями, найнижча схильність до загострень.
- III фенотип – особи середнього віку із ХОЗЛ II–III ступеня з помірно вираженими супутніми захворюваннями.
- IV фенотип – пацієнти літнього віку із ХОЗЛ II–III ступеня з тяжким перебігом захворювань серця, ознаками серцевої недостатності.

У представників III і IV фенотипів загострення розвиваються 1–2 рази на рік. Потрібно більш наполегливо пропонувати протирецидивні заходи представникам I фенотипу.

**Терапевтичні можливості при ХОЗЛ** [1, 6, 10, 14, 20, 29] згідно з Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD включають такі основні моменти:

- відмову від куріння;
- фізичну активність;
- правильно підібрану фармакологічну терапію, що може полегшити симптоми ХОЗЛ, зменшити тяжкість і частоту загострень, підвищити переносимість фізичних навантажень;

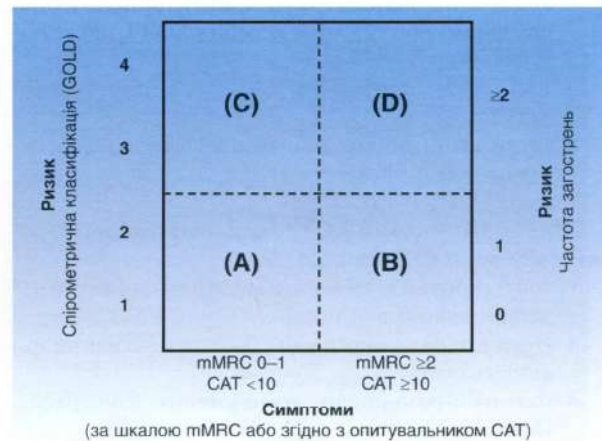


Рис. 3. Комплексна оцінка стану пацієнта із ХОЗЛ

Таблиця 3. Оцінка ступеня і тяжкості ХОЗЛ залежно від вираженості симптомів і ризику розвитку несприятливих подій у майбутньому

Група	Характеристики	Спірометрична класифікація	Загострення на рік	mMRC	CAT
A	Низький ризик Мало симптомів	GOLD 1–2	$\leq 1$	0–1	$< 10$
B	Низький ризик Багато симптомів	GOLD 1–2	$\leq 1$	$\geq 2$	$\geq 10$
C	Високий ризик Мало симптомів	GOLD 3–4	$\geq 2$	0–1	$< 10$
D	Високий ризик Багато симптомів	GOLD 3–4	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 10$

- жоден з наявних препаратів для лікування ХОЗЛ не виявив остаточного, тривалого впливу на сповільнення зниження функції легенів;
- вакцинації від грипу і пневмококової інфекції мають рекомендаційний характер.

**Основні принципи терапії ХОЗЛ:**

- поступове нарощування інтенсивності лікування залежно від ступеня тяжкості захворювання;
- регулярність, постійність базисної терапії відповідно до ступеня тяжкості захворювання;
- варіабельність індивідуальної відповіді на лікування потребує уважного і регулярного моніторингу клінічно-функціональних ознак захворювання.

Препарати для лікування ХОЗЛ наведено в табл. 4. Бронхолітичні препарати є основою терапії ХОЗЛ [25].

**Фармакотерапія, у тому числі базисна терапія пролонгованими бронхолітичними препаратами, здатна сповільнити зниження ОФВ<sub>1</sub> і відновити втрачену функцію легенів (EUROSCOP, BRONCUS, ISOLDE) [26].**

**Бронходилататори (БД)** – це лікарські засоби, що спричинюють розслаблення (релаксацію) непосмугованих м'язів бронхів і розширюють їх просвіт. БД є основними препаратами симптоматичної терапії ХОЗЛ, які застосовують як для купірування нападів, так і регулярного, базисного лікування з метою запобігання виникненню симптомів і зменшення їх вираженості [30]. Інгаляційні БД (ІБД) тривалої дії – зручніші й ефективніші препарати. Вони зменшують частоту загострень і пов'язаної з ними госпіталізації, вираженість симптомів, а також підвищують якість життя [21]. Комбінування БД різних фармакологічних класів може посилити ефективність лікування і знизити ризик розвитку побічних ефектів порівняно зі збільшенням дози одного препарату [10, 20].

Основна БД-терапія включає застосування  $\beta_2$ -АГ, АХП, теофілінів або комбінацію цих препаратів. Вибір терапії залежить від доступності препаратів, індивідуальної відповіді кожного пацієнта на лікування (зменшення симптомів, переносимість). Характеристику основних  $\beta_2$ -АГ наведено у табл. 5.

**АХП** є основою лікування ХОЗЛ, оскільки вони:

- ослаблюють або припиняють взаємодію ацетилхоліну з М-холінорецепторами на рівні постсинаптичної мембрани;
- гальмують реакції, зумовлені активацією постгангліонарних парасимпатичних нервів;

Таблиця 4. Групи лікарських засобів, що їх застосовують для базисної терапії ХОЗЛ

<b><math>\beta_2</math>-агоністи (<math>\beta_2</math>-АГ)</b>
• $\beta_2$ -АГ короткотривалої дії
• $\beta_2$ -АГ тривалої дії
<b>Антихолінергічні препарати (АХП)</b>
• АХП короткотривалої дії
• АХП тривалої дії
<b>Комбінація <math>\beta_2</math>-АГ короткотривалої дії та АХП в одному інгаляторі</b>
<b>Метилксантини</b>
<b>Інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС)</b>
<b>Комбінація <math>\beta_2</math>-АГ тривалої дії та ГКС в одному інгаляторі</b>
<b>Системні ГКС</b>
<b>Інгібітори фосфодіестерази-4 (ФДЕ<sub>4</sub>; рофлуміласт)</b>

- сприяють бронходилатації (пригнічують рефлекторну бронхоконстрикцію);
- мають бронхорозширювальну дію при бронхоспазмі, який спричинений ацетилхоліном;
- сприяють зменшенню гіперреактивності бронхів;
- зменшують секрецію бронхіальних залоз, виділення мокротиння;
- можуть покращувати прохідність периферійних відділів бронхолегеневої системи.

Іпратропію бромід, окситропію бромід і тровентол належать до неселективних АХП і взаємодіють з трьома типами М-рецепторів. При цьому, якщо блокада  $M_1$ - і  $M_3$ -холінорецепторів призводить до бронходилатації, то блокада  $M_2$ -холінорецепторів супроводжується посиленням вивільнення ацетилхоліну у синаптичну щілину (бронхоконстрикція) і може зменшити сприятливу за наслідком блокаду постсинаптичних  $M_3$ -холінорецепторів.

Тіотропію бромід (лікарський засіб нового покоління – спірива) демонструє афінність (спорідненість) до різних підтипів холінорецепторів ( $M_1$  та  $M_3$ ), яку можна зіставити з афінністю іпратропію, однак дисоціація препарату з  $M_3$ -холінорецепторами суттєво сповільнена, що зумовлює тривалу блокаду холінергічної бронхоконстрикції. Навпаки, дисоціація тіотропію броміду з  $M_2$ -холінорецепторами значно швидша, що дає змогу говорити про так звану кінетичну селективність препарату [30]. Отже, тіотропію бромід діє переважно на  $M_3$ -холінорецептори, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, не спричинює системні побічні ефекти. Рекомендована доза – 1 капсула на добу, вміст якої вдихають за допомогою інгаляційного пристрою ХендіХейлер. Одна інгаляційна капсула містить 18 мкг тіотропію, що відповідає 22,5 мкг тіотропію броміду моногідрату. Інгаляцію слід здійснювати в один і той самий час доби.

Беродуал – комбінація фенотеролу та іпратропію броміду у формі дозованого інгалятора для інгаляцій на 300 доз. Одна доза містить 0,05 мг фенотеролу гідроброміду та 0,02 мг іпратропію броміду. Розчин для інгаляцій у флаконах по 20 мл. Одна доза розчину для інгаляцій (1 мл – 20 крапель) містить фенотеролу гідроброміду 0,5 мг, іпратропію броміду – 0,25 мг; рекомендовану дозу препарату розводять в ізотонічному розчині натрію хлориду до загального об'єму 3–4 мл та інгалюють через небулайзер протягом 6–7 хв, поки розчин не буде використаний повністю. Беродуал за ефективністю і швидкістю настання ефекту не поступається беротеку, а кількість небажаних побічних ефектів при його застосуванні спостерігається значно рідше (що пов'язано зі зменшенням дози фенотеролу в 4 рази). Початок дії препарату спостерігають через 30 с [16].

Небулайзерну терапію рекомендують хворим на ХОЗЛ, які не можуть правильно застосовувати інші до-

Таблиця 5. Початок і тривалість бронхорозширювального ефекту дозованих аерозолів сухої пудри  $\beta_2$ -АГ

$\beta_2$ -АГ	Доза (мг) на 1 вдих	Початок дії (хв)	Максимум ефекту	Тривалість дії (год)
Сальбутамол	0,1	<4	30 хв	4–6
Фенотерол	1,2 (0,1)	<4	45 хв	5–6
Тербуталін	0,25	<4	45 хв	5–6
Формотерол	0,012	<4	2 год	12
Сальметерол	0,05	>30	2–4 год	12

зовані пристрої [31]. Доза салбутамолу (який вважають еталоном серед симпатоміметичних засобів) в інгаляції через небулайзер коливається від 2,5 до 5,0 мг (1–2 ампули), у дозованому інгаляторі зі спейсером одноразова адекватна доза становить 400–1000 мкг. Небулайзери – це пристрої, які дають змогу перетворювати рідину на аерозоль. Вони особливо показані тяжким хворим, у яких знижені функціональні резерви дихання.

**Переваги інгаляційної терапії через небулайзер:**

- не потрібно координувати вдих з інгаляцією препарату;
- інгаляція легко доступна дітям, особам літнього віку, знесиленим хворим, бо не потребує форсованого дихального маневру;
- можна ввести високу дозу препарату, недосягнувши дозованих інгаляторів. Режим високих доз забезпечує виражений позитивний ефект з мінімумом побічних реакцій, оскільки в період загострення ХОЗЛ прискорюється метаболізм препарату, зменшується період напівжиття та зростає його кліренс. Інгаляції можна призначати кожні 30–60 хв до досягнення клінічного ефекту;
- можна включитися до контуру подачі кисню та контуру штучної вентиляції легенів.

**Препарати групи метилксантинів** є менш ефективними у хворих на ХОЗЛ, гірше переносяться, ніж ІБД (у тому числі тривалої дії), тому не рекомендовані у тих випадках, коли доступні інші препарати. Додавання теофіліну до салметеролу сприяє вираженішому збільшенню ОФВ<sub>1</sub> і зменшенню задишки, ніж у разі застосування салметеролу в якості монотерапії [16]. Низькі дози теофіліну знижують частоту загострень, але не впливають на функцію легенів (постбронходилатаційні показники). Доксофілін (Аерофілін) – ефективний препарат нового покоління з групи метилксантинів, призначається по 400 мг 2–3 рази на добу, діє виключно на непосмуговані м'язи бронхів і легеневих судин, що призводить до бронходилатації [17]. Препарат не блокує аденозинові рецептори (не впливає на центральну нервову, серцево-судинну, травну системи). Рекомендований у комплексній терапії ХОЗЛ.

**ІГКС** призначають пацієнтам із ХОЗЛ починаючи з 3 ступеня. Регулярне лікування ІГКС зменшує вираженість симптомів, покращує функцію легенів і якість життя, а також знижує частоту загострень у хворих на ХОЗЛ при ОФВ<sub>1</sub> <60% від належних величин [8, 24]. Терапія ІГКС асоціюється з високим ризиком розвитку пневмоній. Припинення терапії ІГКС у деяких пацієнтів може призвести до розвитку загострень.

При використанні ІГКС необхідно дотримуватися таких правил:

- починати лікування потрібно з максимальної дози (залежно від тяжкості перебігу БОС) з наступним поступовим її зниженням до мінімально необхідної;
- стійкий ефект досягається не менш ніж за 3 міс, після чого доза ІГКС може бути знижена на 25%.

**Комбінація пролонгованих  $\beta_2$ -АГ, антилейкотрієнових препаратів або препаратів теофіліну тривалої дії з ІГКС за ефективністю переважає збільшення дози останніх, дає змогу знизити дозу топічних ГКС [23, 27]. Лікування має бути тривалим і регулярним.**

У рекомендації GOLD з 2010 р. включено **селективний інгібітор ФДЕ-4** рофлуміласт (даксас) – потужний протизапальний препарат, дія якого спрямована на лікування системних і легеневих запальних процесів, пов'язаних із ХОЗЛ.

Згідно з GOLD 2011, рофлуміласт може бути призначений пацієнтам категорії С – альтернативний вибір; категорії D – препарат другого вибору; усім пацієнтам з високим ризиком загострень як препарат другого вибору або препарат для альтернативної терапії. При ХОЗЛ 3 і 4 ступеня та за наявності загострень в анамнезі даний препарат знижує частоту загострень, лікування яких потребує застосування пероральних ГКС [9]. Цей ефект зберігається, якщо рофлуміласт додається до терапії бронхолітичними препаратами тривалої дії. Призначається перорально по 500 мкг 1 раз на добу. Показання до застосування: підтримувальна терапія для зменшення кількості загострень ХОЗЛ у пацієнтів із ризиком їх виникнення.

У програму лікування ХОЗЛ також включено **мукоактивні засоби** – лікарські препарати, які здатні впливати як на секреторну активність слизопроductive клітин, так і на реологічні властивості самого секрету (впливають на його консистенцію і нормалізують біохімічний склад бронхіального слизу) [9]. **Мукоактивні лікарські засоби поділяють на три основні групи:**

- муколітичні препарати, які впливають на реологічні властивості бронхіального секрету (муколітики, мукогідратанти);
- мукокінетичні препарати, які прискорюють транспортування слизу (секретомоторні);
- мукорегулятори, які зменшують утворення слизу (секретолітики).

Найчастіше при ХОЗЛ призначають амброксол, бромгексин, ацетилцистеїн, які вводять інгаляційно, перорально, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно. Максимальний ефект з'являється на 3-й день лікування. Режим дозування: бромгексин призначають по 4–8 мг 3 рази на добу залежно від віку та маси тіла хворого; амброксол – по 15–30 мг 2–3 рази на добу (при пероральному прийомі амброксолу дія починається через 30 хв і триває 6–12 год; при тяжких станах вводиться парентерально, через небулайзер (ампули по 15 мг); ацетилцистеїн призначають по 200 мг 3 рази на добу. Бромгексин за ефективністю поступається амброксолу.

В оновлених рекомендаціях GOLD виділено окремий розділ, в якому висвітлено питання щодо ведення пацієнтів із ХОЗЛ та супутньою патологією.

**Висновки**

1. ХОЗЛ – це захворювання, якому можна запобігти.
2. Для діагностики ХОЗЛ необхідно проведення комплексної оцінки ФЗД, у тому числі після проби з бронхолітичним препаратом. Стійке обмеження прохідності бронхів (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ <0,70) є підтвердженням діагнозу.
3. Оцінка ХОЗЛ має проводитися комплексно.
4. Необхідним є застосування базисної терапії, лікування загострень і супутньої патології в повному обсязі.

Список літератури – у редакції