

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
Сумський державний університет
Медичний інститут
Кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти

Красненко Фаїна Олександрівна
УДК: 616.24-002-007.272-085.276-036.8(043.3)

ЕФЕКТИВНІСТЬ РОФЛУМІЛАСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ ОЖИРІННЯМ

14.01.02. – внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікації ступеня магістра

Науковий керівник:
Пристапа Людмила Никодимівна
професор, доктор медичних наук

СУМИ – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ЗАСТОСУВАННЯ РОФЛУМІЛАСТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯМ.....	8
1.1 Системне запалення в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень.....	8
1.2 Асоціація хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння.....	9
1.3 Застосування рофлуміласту у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.....	14
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
2.1 Клінічна характеристика хворих	19
2.2 Методи дослідження.....	22
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЕФЕКТИВНІСТЬ РОФЛУМІЛАСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ ОЖИРІННЯМ.....	25
3.1 Клінічний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень залежно від ступеню ожиріння	25
3.2 Зміна маси тіла на фоні прийому рофлуміласту.....	27
3.3 Функція зовнішнього дихання на фоні прийому рофлуміласту.....	30
3.4 Результати опитування за МДР та ТОХ.....	32
ВИСНОВКИ	35
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ	36
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	37

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду

ЖЄЛ – життєва ємність легень

ІЛ – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

МДР – модифікована шкала для оцінки тяжкості задишки

МС – метаболічний синдром

СРБ – С-реактивний білок

ТОХ – тест з оцінки хронічного обструктивного захворювання легень

ФДЕ – фосфодіестераза

ФНП- α – фактор некрозу пухлини- α

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ХСЗ – хронічне системне запалення

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

ВСТУП

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – проблема, актуальність якої в усьому світі стрімко зростає. ХОЗЛ є четвертою провідною причиною смерті в світі, являє собою важливу проблему охорони здоров'я [19].

Розуміння проблеми ХОЗЛ значно змінилося за останнє десятиліття. Зараз це не просто обмеження швидкості повітряного потоку, а складний і гетерогенний стан зі значними позалегеновими проявами, які включають в себе хвороби серцево-судинної системи, дисфункцію скелетних м'язів, і діабет [27]. Особливої актуальності набуває проблема асоціації ХОЗЛ та ожиріння, яке є складовою метаболічного синдрому (МС) і стало проблемою нашого часу.

Зв'язок між МС та ХОЗЛ спостерігається в декількох довготривалих і одномоментних дослідженнях, а також синдром був визначений як незалежний фактор ризику для погіршення респіраторних симптомів, збільшення порушення функції легень, легеневої гіпертензії та бронхіальної астми [3]. 50% пацієнтів з ХОЗЛ мають один або декілька компонентів МС [2].

Одним із актуальних аспектів проблеми поєднання ХОЗЛ та МС є розроблення обґрунтованої патогенетичної терапії. Залишається відкритим питання про лікування ХОЗЛ на тлі МС (глюкокортикостероїдні гормони сприяють підвищенню артеріального тиску та рівня глюкози в крові) [16, 44]. Є дані про сприятливу дію на рівень глюкози інгібітору фосфодіестерази-4 [ФДЕ-4] — рофлуміласту [9]. Встановлено, що даний препарат зменшує вираженість порушення толерантності до глюкози [34]. На тлі лікування рофлуміластом, відзначається зниження маси тіла у пацієнтів з ожирінням, поліпшення глікемічного профілю у хворих на цукровий діабет 2-го типу [70].

За даними подвійного сліпого, рандомізованого дослідження [17] лікування рофлуміластом призводило до значного зниження ваги (-2.0 кг з рофлуміластом, проти 0,1 кг з плацебо), індексу маси тіла (ІМТ) (-0,73 кг/м² з рофлуміластом, проти 0,03 кг/м² з плацебо). Застосування рофлуміласту покращує показники об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та позитивно впливає на інші показники функції легень у порівнянні з плацебо [7]. Позитивна дія рофлуміласту на функцію легень пов'язана зі значним зменшенням ваги пацієнтів, в першу чергу за рахунок втрати жирової маси [6].

Мета нашої роботи дослідити ефективність рофлуміласту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням.

Задачі:

1. Визначити рівень задишки та якості життя у пацієнтів із ХОЗЛ залежно від ступеню ожиріння.
2. Вивчити в динаміці зміну індексу маси тіла хворих на ХОЗЛ із ожирінням на фоні прийому рофлуміласту.
3. Дослідити вплив рофлуміласту на показники функції зовнішнього дихання.
4. Оцінити клінічну ефективність застосування рофлуміласту у хворих на ХОЗЛ та ожиріння.

Об'єкт дослідження: рофлуміласт, хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння.

Предмет дослідження: вивчення ефективності рофлуміласту у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням.

Методи дослідження: Під час виконання роботи використовувалися наступні методи дослідження:

- загальноклінічне обстеження хворих;
- функціональні методи обстеження хворих (комп'ютерна спірографія);

- загальноприйняті опитувальники: Тест з оцінки ХОЗЛ (ТОХ) та Модифікована шкала для оцінки тяжкості задишки (МДР);
- статистичні методи обробки отриманих даних (визначення t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок та розрахунків середніх величин).

Наукова новизна роботи.

1. Уточнено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень залежно від ступеню ожиріння.

2. Доповнено наукові дані тим, що маса тіла та індекс маси тіла знижуються на фоні прийому рофлуміласту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з ожирінням.

3. Уточнено дані щодо впливу рофлуміласту на показники функції зовнішнього дихання – хворі, що приймали рофлуміласт разом з базовою терапією мають вищі показники ОФВ₁ та ЖЕЛ, порівняно із хворими, що отримували лише базову терапію.

4. Доведено, що рівень задишки та вплив основного захворювання на якість життя покращується більше у хворих, що приймають рофлуміласт додатково до базисної терапії.

Практичне значення отриманих результатів.

1. Встановлено, що вираженість задишки та вплив захворювання на якість життя у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень асоційовано із тяжкістю ожиріння.

2. Пацієнти із хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням потребують своєчасної корекції медикаментозного лікування рофлуміластом задля забезпечення покращення рівня ОФВ₁, зменшення диспное та впливу захворювання на якість життя.

3. Хворим на ожиріння рекомендовано дотримуватися раціонального гіпокалорійного харчування, поступово підвищувати фізичну активність та

відмовитися від шкідливих звичок для зменшення маси тіла та покращення якості життя.

Особистий внесок здобувача.

Основний об'єм досліджень виконано особисто автором, у тому числі: проаналізовано 70 сучасних літературних джерел із проблеми застосування рофлуміласту у пацієнтів із ХОЗЛ та ожирінням, доведена пріоритетність, доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, об'єм та методи дослідження. Автор самостійно проводила формування груп хворих, клінічні обстеження, первинну обробку результатів клінічних та інструментальних досліджень. Проведено статистичний аналіз результатів, написані всі розділи роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, котрі відображено в опублікованих працях. Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини післядипломної освіти на базі пульмонологічного відділення КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня» та КЗ «Сумська міська клінічна лікарня №1».

Апробація результатів дослідження.

Матеріали магістерської роботи обговорювались на науково практичних конференціях студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної і клінічної медицини» (Суми, 2016, 2017).

Обсяг і структура роботи.

Робота викладена на 45 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених пацієнтів та опису методів дослідження, розділу власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних джерел (70 джерел), 8 таблиць та 11 рисунків.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ЗАСТОСУВАННЯ РОФЛУМІЛАСТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯМ.

1.1 Системне запалення в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень.

ХОЗЛ – прогресуюче захворювання, що характеризується системними проявами і часто поєднується з супутньою патологією, яка визначає прогноз, тяжкість перебігу, лікувальну тактику і програму реабілітації.

Легеневі та позалегенові прояви ХОЗЛ пов'язані з патологічним запальним процесом, який присутній вже на доклінічних стадіях, а його вираженість збільшується відповідно прогресування захворювання [67]. Часто «класичне» локальне запалення набуває системного характеру, що докорінно змінює суть запального процесу [66].

Хронічне системне запалення (ХСЗ) - це типовий, мультисиндромний, патологічний процес, що розвивається при системному пошкодженні і характеризується тотальною запальною реактивністю ендотеліоцитів, плазмових і клітинних факторів крові, сполучної тканини, а на заключних етапах - і мікроциркуляторних розладів у життєво важливих органах і тканинах.

Реакція мікросудин (особливо посткапілярних венул) носить тотальний характер і втручається в інтереси абсолютно всіх органів, у зв'язку з чим можна зробити висновок, що мікроциркуляторні розлади є його ключовими складовими. Крім того, ХСЗ проявляється окислювальним стресом, підвищенням концентрацій циркулюючих цитокінів та активацією численних клітин запалення, що синтезують власні медіатори.

Серед основних медіаторів ХСЗ виділяють: прозапальні інтерлейкіни (ІЛ-1, 2, 6, 8, 9, 12, 18), фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), матриксні

металлопротеїнази, С-реактивний білок (СРБ) і т.д. Специфічними біомаркерами для запалення при ХОЗЛ, сьогодні можна вважати ізомери десмозіна, лейкотрієн-В₄, ІЛ-8, еластазу нейтрофілів і сурфактантний протеїн Д [62]. За результатами численних досліджень, встановлено підвищення кількості імунних клітин, у тому числі нейтрофілів та лімфоцитів у периферичній крові. Одночасно встановлено підвищення рівня прозапальних цитокінів (ФНП- α та його рецепторів, ІЛ-6, ІЛ-8) і білків гострої фази, зокрема СРБ, до рівня характерного для системного запалення низької інтенсивності, тобто в 2-6 разів. Навіть при стабільному ХОЗЛ відзначається підвищення рівня білків запалення в системній циркуляції, включаючи СРБ, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18, зворотна залежність між рівнем запальних медіаторів і ОФВ₁, СРБ, ІЛ-6, дисбаланс між прозапальними і протизапальними цитокінами на користь перших [63]. ХСЗ і підвищення рівня цитокінів та гострофазових білків запалення пов'язане з розвитком емфіземи [38], прискорює прогресування хвороби шляхом загострень, які потребують госпіталізації, і призводить до раптового зниження ОФВ₁ [32]. Ті ж маркери запалення асоційовані з віком і коморбідними станами: серцево-судинними захворюваннями, ожирінням, діабетом. ХСЗ є основою їх патогенезу.

1.2 Асоціація хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння

В останні роки крім домінуючого емфізематозного та кахектичного фенотипу виділяють клінічну групу хворих на ХОЗЛ з метаболічним синдромом [64].

Основними чинниками МС за визначенням [26] являються підвищення артеріального тиску, рівня тригліцеридів, ожиріння (особливо центральне), низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Для цього фенотипу характерна висока частота поєднання серцево-судинних

захворювань, як ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, які мають значний негативний вплив на клінічний перебіг у цих хворих [14].

Дослідження [11] свідчать, що МС – чинник високого ризику розвитку ішемічної хвороби серця, цукрового діабету другого типу. Важливим маркером МС є інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія [43].

Важливо відмітити, що інсулінорезистентність супроводжується дефіцитом оксиду азоту (NO), що спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції, яка приводить до підвищення артеріального тиску [53]. Метаболічні порушення у хворих внаслідок інсулінорезистентності і гіперінсулінемії патологічно діють на серцево-судинну систему. Встановлено, що серед хворих з метаболічним синдромом смертність від ішемічної хвороби серця в 2,3 рази вище, ніж в загальній популяції [13, 55].

Вказані зміни мають значно більший негативний вплив у хворих на ХОЗЛ, ніж респіраторні захворювання, порушення бронхіальної прохідності, чому вони частіше помирали від кардіоваскулярних чинників [59]. Тому ряд вітчизняних і зарубіжних авторів вважають ХОЗЛ як незалежний маркер деяких компонентів метаболічного синдрому [10, 70].

Поширеність МС серед хворих на ХОЗЛ становить від 21 до 53 %, особливо на ранніх його стадіях [53], у поєднанні із хворобами серця [43].

У хворих на ХОЗЛ розвитку МС надають надлишкова маса тіла, ожиріння, цукровий діабет, при яких значно знижуються показники функції зовнішнього дихання [69].

Дослідженнями [31] доведено, що МС має тісний зв'язок із бронхіальною обструкцією, що авторами констатовано у хворих на ХОЗЛ. Роботами [54], доведена роль рестриктивних порушень функції легень у формуванні МС. Важливим питанням у вивченні клініки є його діагностика. Клініка МС складається із збірних симптомів: ожиріння, артеріальної гіпертензії, подагри, апное сну, дисліпідемії.

МС вважають як психосоматичний розлад, у виникненні та розвитку якого вагомими є психологічні травми, що були отримані у дитинстві або впродовж життя (агресія, тривога, страх) [26].

ХОЗЛ і компоненти МС тісно пов'язуються через розвиток системного субклінічного запалення [14]. Результати експериментальних і клінічних наукових досліджень, що інтенсивно проводяться протягом останнього десятиліття, змусили інакше поглянути на роль жирової тканини в організмі. Виявлено новий феномен: ожиріння супроводжується запаленням жирової тканини, яке протікає з інфільтрацією жирової тканини імунокомпетентними клітинами. Причому вираженість цього запалення чітко корелює зі ступенем ожиріння. Оскільки запальна реакція реалізується в тканині, що добре васкуляризована та іннервована, частка якої може складати до 50% і більше від усієї маси тіла, то вже в силу цього слід очікувати системних проявів. Тобто локальні запальні процеси в жировій тканині супроводжуються слабовираженим ХСЗ, провідним проявом якого є підвищення білків гострої фази, і в першу чергу СРБ. На сьогоднішній час встановлено, що жирова тканина продукує безліч гормоноподібних речовин, медіаторів, цитокінів і хемокінів, які отримали загальну назву адипокіни або адипоцитокінів. Вони діють як на місцевому, так і на системному рівні. Серед описаних в останні роки адипокінів, особливий інтерес викликають маркери запалення. Найбільш вивченими є ФНП- α та ІЛ-6. Встановлено, що ФНП- α синтезується не тільки макрофагами, а й адипоцитами і клітинами строми. Його місцеві ефекти: зниження чутливості жирової тканини до інсуліну, стимуляція ліпогенезу і росту адипоцитів. Крім того, ФНП- α може реалізовувати і системні ефекти шляхом активації синтезу жирних кислот і підвищення їх концентрації в крові, за рахунок пригнічення секреції адипонектину і регуляції продукції ІЛ-6. [60]

Одним із адипокінів, які синтезує жирова тканина є лептин. Відомо, що лептин стимулює активацію симпатoadреналової системи, яка лежить в основі інсулінорезистентності та артеріальної гіпертензії [31]. Стан

інсулінорезистентності сприяє зниженню концентрації лептинових рецепторів і підвищення рівня лептину в крові [57].

В таких умовах розвивається трансформація ефектів лептину: він активує запалення, стимулює кальцифікацію судин, ініціює окислювальний стрес, підвищує тонус симпатичної нервової системи, змінює цитокінової регуляції, що грає важливу роль в патогенезі запальних уражень [36].

Структурні особливості лептину дозволяють віднести його до сімейства прозапальних цитокінів. На гуморального рівні лептин стимулює продукцію ряду прозапальних цитокінів, які сприяють синтезу в печінці білків гострої фази. Дані імунологічні порушення, обумовлені підвищеним рівнем лептину та інших цитокінів в крові, дозволяють розглядати ожиріння як хронічне запальне захворювання [60]. Цьому положенню відповідають встановлені позитивні взаємозв'язки рівня лептину з маркерами системного запалення (СРБ, фібриноген), з рівнем спонтанної продукції мононуклеарними лейкоцитами прозапальних цитокінів, а також дані про статистично значуще переважання концентрацій ряду прозапальних цитокінів, кількості CD4⁺-лімфоцитів в крові і рівня спонтанної продукції активних форм кисню мононуклеарними лейкоцитами крові у пацієнтів з МС у поєднанні з гіперлептинемією [61]. ХСЗ в гіпоталамусі викликає резистентність гіпоталамічних нейронів, що регулюють апетит, до лептину [45].

Впродовж останніх десятиліть сформувалося поєднання ХОЗЛ з МС, в чому значну роль відіграють надлишкова маса тіла, паління, які є головними чинниками ризику загальної захворюваності і смертності [23, 30].

Ожиріння та МС є важливими факторами ризику ХОЗЛ. Приєднання МС обтяжує перебіг основного захворювання. У пацієнтів із ІМТ більше 30 спостерігається високе стояння діафрагми, що сприяє порушенню вентиляції легень, зменшенню глибини дихання, порушенню мукоциліарного кліренсу [35]. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з МС частіше відзначаються скарги на кашель з рясним

відходженням слизово-гнійного мокротиння, набряки гомілок і стоп, порушення сну і головний біль, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ. У пацієнтів із ХОЗЛ і МС частіше спостерігається дифузний ціаноз (36,4%), тахікардія (75%), сухі різнотемброві хрипи в легенях (90,3%), збільшення печінки і периферичні набряки (36,5%), симптоми участі в диханні допоміжної мускулатури (24,5%). При проведенні спірографії відзначено, що у хворих з поєднаною патологією реєструються порушення дихання змішаного типу (рестриктивні і обструктивні). Встановлено зв'язок між формуванням рестриктивних порушень і ожирінням ($p < 0,05$). У 56% хворих з поєднаною патологією виявлено посилення легеневого малюнка, обумовлене запальною інфільтрацією стінок бронхів. Ознаки перевантаження правих відділів серця при електрокардіографії реєструються у 29% хворих на ХОЗЛ і МС і 11% пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ. Крім того, встановлено, що вміст ІЛ-6 і ІЛ-8 корелюють з частотою загострень і тривалістю перебігу ХОЗЛ [70].

Ризик обструкції дихальних шляхів був більшим у групі з ожирінням при обстеженні популяції [12]. Для людей старших 50 років із $IMT > 28$ кг/м² частота бронхітів була значно вищою (25 проти 16%). У Північній Каліфорнії на ожиріння страждали 54% пацієнтів з ХОЗЛ проти 20-24% в загальній популяції. Аналогічні дані отримали в європейській популяції. У Франції дослідження 121965 пацієнтів показало незалежну від віку, статі, куріння, ІМТ, фізичної активності та захворювань серцево-судинної системи асоціацію між МС і порушенням функції легень [8, 25].

Вищевикладені дані свідчать про наявність двобічних взаємин між ХОЗЛ і ХСЗ. Легенева інфекція і хронічне локальне запалення можуть бути джерелом ХСЗ, яке може сприяти виникненню і прогресуванню ХОЗЛ. ХСЗ є основою коморбідних станів, що диктує необхідність розгляду його терапевтичних можливостей профілактики та лікування. Своєчасна діагностика та лікування МС підходів може суттєво вплинути на якість життя і попередити виникнення тяжких кардіоваскулярних ускладнень у

хворих на ХОЗЛ.

1.3 Застосування рофлуміласту у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень

З огляду на те, що в основі ХОЗЛ лежить ХСЗ, лікування повинно включати в себе протизапальну терапію. Перспективним напрямком вважається застосування нового класу препаратів інгібітор фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4), представником якої є рофлуміласт.

Рофлуміласт і його активний метаболіт (N-оксид рофлуміласту) є селективними інгібіторами ФДЕ-4 - ферменту, підтипи якого (А, В, С, D) локалізуються в структурних і прозапальних клітинах, включаючи різні субпопуляції Т-лімфоцитів, еозинофіли, нейтрофіли, макрофаги, хондроцити, епітеліоцити дихальних шляхів, ендотеліоцити, чутливі нервові закінчення [37]. Важливо підкреслити, що підвищення внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), яке викликає рофлуміласт (і супроводжується зниженням активності таких медіаторів запалення, як лейкотрієн В₄, токсичні кисневі радикали, ФНП-α, інтерферон-γ, та ін.) найбільшою мірою стосується лімфоцитів, нейтрофілів, моноцитів, дендритних клітин, епітелію дихальних шляхів, ендотелію легеневих судин і в значно меншій мірі — гладком'язових клітин бронхів [1]. Також рофлуміласт має здатність пригнічувати клітинну проліферацію, що дозволяє говорити про антиремоделюючий ефект препарату [4]. Так, зокрема, деякі дослідники показали, що антифібротичний ефект рофлуміласту рівний такому ефекту дексаметазону [18].

Рофлуміласт—це не єдиний інгібітор ФДЕ, проте одні з них, які є неселективними, взаємодіють з різними типами ферменту (теофілін), інші ж, навпаки, маючи високу селективність, пригнічують активність лише однієї з ізоформ ензиму (інгібітор ФДЕ-3 мілринон, інгібітор ФДЕ-5

силденафіл), які не мають значення в патогенезі ХОЗЛ. Так, наприклад, дія теофіліну, неселективного інгібітора практично всіх ізоформ ФДЕ і, крім того, антагоніста аденозинових рецепторів, пов'язане з розвитком великої кількості різноманітних ефектів, серед яких слід згадати вплив на скоротливу активність гладкої мускулатури, мукоциліарний кліренс, тонус кровоносних судин, частоту та силу серцевих скорочень, кислотність шлункового вмісту і т.д. У той же час активність теофіліну по відношенню до ФДЕ-4, а отже, і його протизапальний ефект виражені мінімально. Застосування препарату асоціюється з високим ризиком розвитку небажаних реакцій і клінічно значущих лікарських взаємодій. Важливим доказом, що обмежує терапевтичні можливості теофіліну при ХОЗЛ, є зменшення його ефективності у курців [69].

Клінічна ефективність рофлуміласту у хворих на ХОЗЛ середньотяжкого і тяжкого перебігу вивчалася в серії великих рандомізованих плацебоконтролюючих дослідженнях - Record (M2-107) [39], Opus (M2-111), Ratio (M-112) [5], EOS (M2-107), HELIOS (M2-128) [15], AURA (M-124), HERMES (M-125) [6], результати яких підтверджують, що терапія рофлуміластом супроводжується покращенням функції зовнішнього дихання, зниженням ризику загострень і поліпшенням якості життя пацієнтів. [41, 68].

Останні оновлення рекомендацій Глобальної ініціативи з ХОЗЛ [19] визначили оцінку ризику загострень в якості ключового компонента ефективного контролю над захворюванням [47, 49]. Важкі та/або часті загострення пов'язані з прискореним зниженням функції легень і погіршенням стану здоров'я, сприяючи збільшенню рівня госпіталізацій та витрат на охорону здоров'я [10, 28, 29, 37, 40, 42, 46, 49]. Попередження і зменшення частоти загострень ХОЗЛ є важливою терапевтичною метою в контролюванні ХОЗЛ [50]. Численні довготривалі дослідження показали, що в порівнянні з плацебо, рофлуміласт знижує частоту загострень і поліпшує функції легень у пацієнтів з підвищеним ризиком майбутніх

загострень, не залежить від супутнього тривалого лікування β 2-агоністами [6, 33, 51, 58]. ОФВ₁ значно покращився на фоні застосування рофлуміласту в порівнянні з плацебо ($p < 0,01$), незалежно від супутньої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та/або β 2-агоністами. Аналогічний позитивний вплив рофлуміласту на показники загострень, функцію легень незалежно від географічного регіону, віку або статусу куріння у хворих з важким або дуже важким перебігом ХОЗЛ [20, 24].

Найбільш часто зустрічалися такі небажані явища, як діарея (10,1% при застосуванні рофлуміласту в дозі 500мкг в порівнянні з 2,6% в групі плацебо) і нудота (5,2% при застосуванні рофлуміласту в дозі в порівнянні з 1,4% в групі плацебо). Небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), головним чином, розвивалися протягом перших тижнів лікування. Ці небажані ефекти пов'язані з інгібуванням ФДЕ-4 в шлунково-кишковому тракті і не загрожують загальному стану хворого, а також в більшості випадків не вимагають відміни препарату. Через 1 міс від початку прийому препарату у 69-74% хворих, небажані явища (нудота і діарея) повністю регресують [52].

В клінічних дослідженнях AURA та HERMES у 62,4% пацієнтів, які отримували рофлуміласт, у порівнянні з 37,7% пацієнтів в групі плацебо відзначалася втрата ваги в порівнянні з вихідними показниками. Найбільш часто втрата ваги реєструвалася при застосуванні рофлуміласту в порівнянні з плацебо (10,3% vs 2,8%, відповідно). Втрата ваги на тлі застосування рофлуміласту була частково оборотна після відміни препарату. Найменш виражено зниження маси тіла було у пацієнтів з недостатньою вагою, найбільш виражено-у пацієнтів, які страждають на ожиріння. Необхідно відзначити, що втрата ваги при застосуванні рофлуміласту обумовлена зменшенням жирової тканини і не пов'язана зі зменшенням м'язової маси, що є додатковою перевагою терапії рофлуміластом [52, 65].

Інгібування ФДЕ-4 рофлуміластом є новою мішенню для стратегій по зниженню ваги, особливо в умовах, пов'язаних із супутніми захворюваннями, таких як резистентність до інсуліну і неалкогольного стеатогепатиту. При дослідженні метаболічних ефектів рофлуміласту було помітним зниження приросту маси тіла, яке стало очевидним протягом другого тижня після початку лікування і було пов'язано з вираженим збільшенням витрати енергії. Крім того, прийом рофлуміласту поліпшує толерантність до глюкози, знижує резистентність до інсуліну і знижує стеатогепатит у мишей. [34].

Комбінована терапія рофлуміластом і метформіном значно знижує вагу тіла у пацієнтів, що страждають ожирінням при синдромі полікістозу яєчників у порівнянні з монотерапією метформіном, в основному за рахунок втрати жирової маси [56]. Було проведено дослідження протягом 12-тижнів серед жінок з ожирінням та синдромом полікістозу яєчників, в якому порівнювали монотерапію метформіном (1000 мг два рази на день) та комбіноване лікування з метформіном 1000 мг два рази на день і рофлуміластом 500 мкг на день. Суб'єкти, які одержували комбіновану терапію втратили в середньому $4,2 \pm 2,8$ кг у порівнянні зі збільшенням ваги $0,9 \pm 2,5$ кг в групі монотерапії метформіном [22].

Корисні метаболічні результати селективного інгібування ФДЕ-4 рофлуміластом засновані на взаємодії між ФДЕ-4 і регулюванням глюкагоноподібного пептиду-1. [21, 51].

Зниження активності ФДЕ-4 представляє інноваційний підхід у лікуванні ХОЗЛ за рахунок зменшення хронічного запалення як легеневого, так і системного, що дозволяє підвищити ефективність існуючої терапії ХОЗЛ. Рофлуміласт — перший високоселективний інгібітор ФДЕ-4, зареєстрований як додатковий засіб до терапії пацієнтів з помірною та важкою ХОЗЛ з частими загостреннями захворювання в анамнезі та які вже отримують бронходилататори тривалої дії. Таким чином, у клінічних дослідженнях було показано, що завдяки унікальному механізму дії,

рофлуміласт покращує функцію легень, а також зменшує частоту загострень при додаванні до стандартної терапії ХОЗЛ.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих

Набір пацієнтів здійснювався на базі КЗ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» та КЗ «Сумська міська клінічна лікарня №1» у період з 2015 по 2017 рік.

У дослідження було включено 64 пацієнти, які знаходились на стаціонарному лікуванні з діагнозом «Хронічне обструктивне захворювання легень». Формулювання діагнозу ХОЗЛ проводили за матеріалами Наказу МОЗ України №555 від 27.06.2013 року. На початку дослідження учасникам було запропоновано взяти участь, кожний пацієнт дав письмову згоду.

Усі пацієнти пройшли загальноклінічне, функціональне обстеження (комп'ютерна спірографія). Проводилось вивчення амбулаторних карт пацієнтів, поточних історій хвороб, виписних довідок із історій хвороб планових госпіталізацій. На кожного хворого заповнювалась окрема карта пацієнта, куди і вносилися вся вищеперелічена інформація. На основі карт була створена комп'ютерна база даних.

Критеріями включення у дослідження були:

- наявність у пацієнта верифікованого ХОЗЛ III стадії;
- ІМТ більше 30 кг/м²;
- згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були:

- ХОЗЛ I, II, IV стадії;
- ІМТ менше 30 кг/м²;
- декомпенсація супутньої патології (цукрового діабету, онкологічних захворювань, ревматологічних захворювань, психічні розлади та ін.);
- небажання хворого брати участь в дослідженні.

Серед 64 хворих на ХОЗЛ було 34 (53,1%) чоловіків та 30 (46,8%) жінок (рис. 1). Середній вік хворих складав 63±2,75 років.

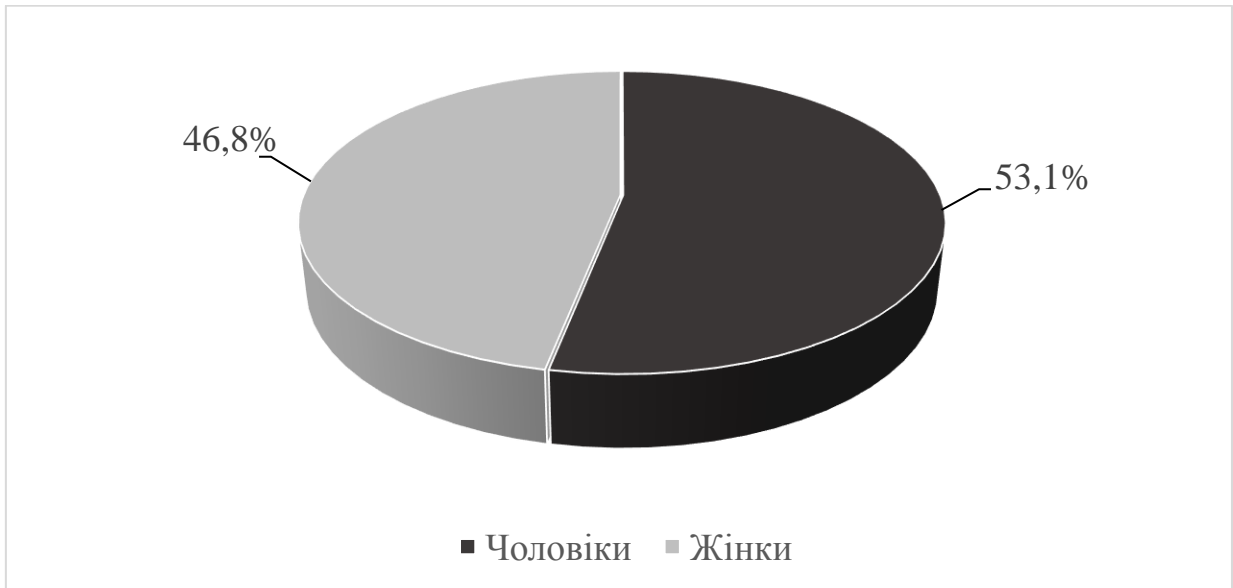


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів за статтю

Розподіл хворих за ступенями ожиріння проводився відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 1997р.).

ІМТ	Класифікація
< 18,5	недостатня вага
18,5–24,9	нормальна вага
25,0–29,9	надлишкова вага
30,0–34,9	ожиріння I ступеню
35,0–39,9	ожиріння II ступеню
≥40,0	ожиріння III ступеню

Згідно цій класифікації I ступінь ожиріння діагностований у 23 пацієнтів, II — 21 пацієнтів, III— 20 пацієнтів (рис. 2). Середній ІМТ пацієнтів склав $36,6 \pm 3,79$ кг/м².

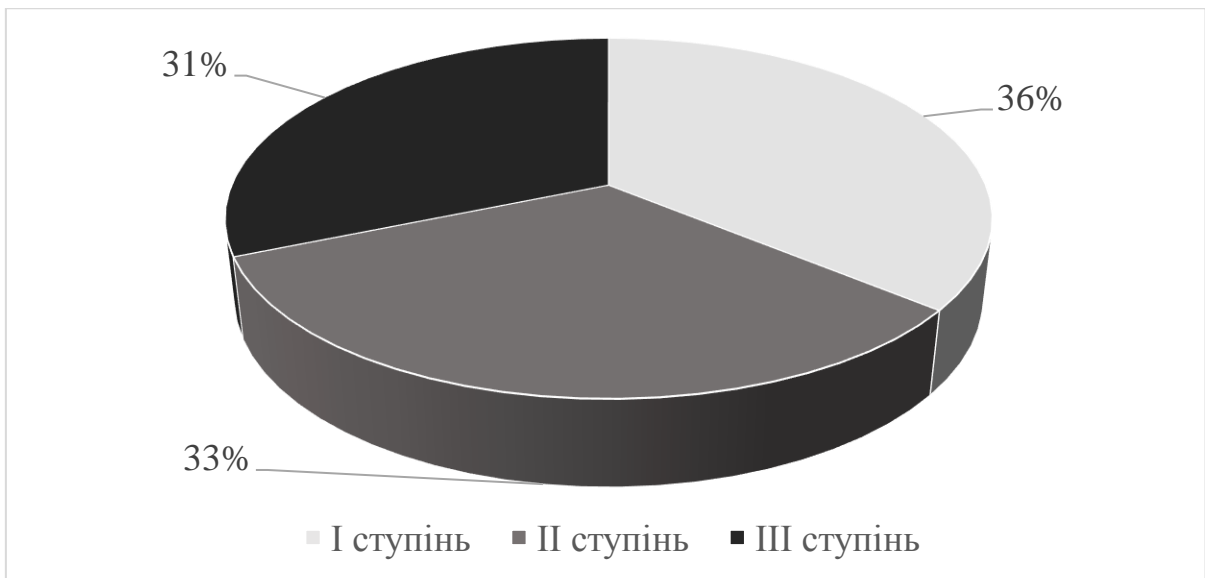


Рисунок 2. Розподіл пацієнтів за ступенем ожиріння

Тривалість ХОЗЛ коливалась від 6 до 11 років, ожиріння — 5 до 15 років.

Серед пацієнтів 32% мали гіпертонічну хворобу I–II стадії, 35% – ішемічну хворобу серця, 22% – цукровий діабет 2-го типу (рис.3).

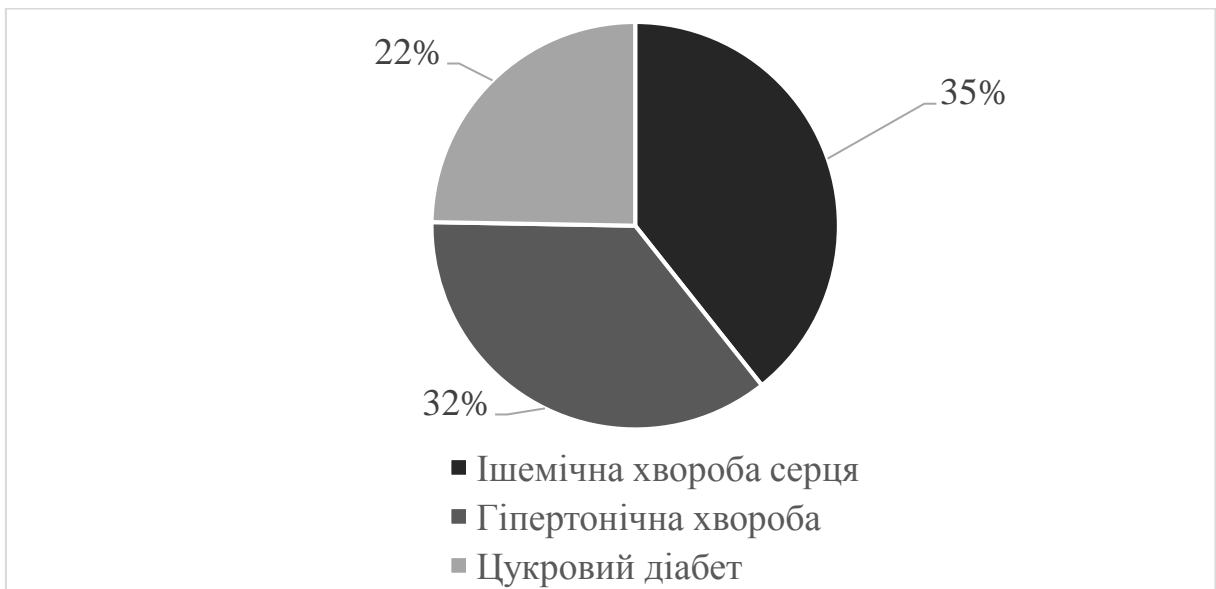


Рисунок 3. Супутня патологія серед пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ожирінням.

Усі хворі використовували комбінований інгалятор, який включав формотерол 9 мкг та будесонід 320 мкг по 1 інгаляції 2 рази на добу та інгалятор, що містить тіотропію бромід 18 мкг 1 інгаляцію 1 раз на добу для регулярної базисної терапії.

Усіх пацієнтів було розподілено на дві групи: 1-шу групу складали хворі на ХОЗЛ з ожирінням, які додатково до базисного лікування приймали рофлуміласт у дозі 500 мкг 1 раз на добу — 32 (50%) особи; 2-гу контрольну групу складали пацієнти, які отримували тільки базисну терапію формотеролом 9 мкг та будесонідом 320 мкг по 1 інгаляції 2 рази на добу та тіотропію бромідом 18 мкг 1 інгаляцію 1 раз на добу — 32 (50%) особи.

Визначення якості життя, показників функції зовнішнього дихання, ІМТ та ваги проводили у кожного хворого на початку дослідження та через 6 місяців після проведення лікування для оцінки динаміки.

2.2 Методи дослідження

Функцію зовнішнього дихання вивчали за допомогою діагностичного комплексу “Кардіоплюс” (виробництва Україна) у ранковій годині або після 30-хвилинного відпочинку перед дослідженням. Дані оцінювали з урахуванням атмосферного тиску, відносної вологості повітря та температури навколишнього середовища. Визначали такі показники: життєва ємність легень (ЖЄЛ), ОФВ₁.

Рівень впливу ХОЗЛ на якість життя хворих визначали за допомогою анкети ТОХ.

Опитувальник складався з наступних пунктів.

Я взагалі не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я кашляю постійно
У мене в грудях зовсім немає харкотиння (слизу)	0	1	2	3	4	5	Мої груди повністю заповнені харкотинням (слизом)
Мені зовсім не тисне в грудях	0	1	2	3	4	5	Мені дуже сильно тисне в грудях
Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки	0	1	2	3	4	5	Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку
Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень	0	1	2	3	4	5	Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями
Виходячи з дому, я почуваюся впевнено, незважаючи на захворювання легені	0	1	2	3	4	5	Виходячи з дому, я почуваюся невпевнено через захворювання легені
Я міцно сплю	0	1	2	3	4	5	Я погано сплю через захворювання легені
У мене багато енергії	0	1	2	3	4	5	У мене зовсім немає енергії

Результати тесту оцінювали за сумою набраних балів:

0 – 10 балів – незначний вплив ХОЗЛ на життя пацієнта;

11 – 20 – помірний вплив ХОЗЛ на життя пацієнта;

21 – 30 – виражений вплив ХОЗЛ на життя пацієнта;

31 – 40 – дуже виражений вплив ХОЗЛ на життя пацієнта.

Для оцінки вираженості задишки у пацієнтів з ХОЗЛ використовували шкалу МДР. Опитувальник складався з наступних тверджень, вибір одного з них відображає рівень диспное у пацієнтів.

Оцінка задишки в балах	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні.
1	Задишка при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору.
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості.
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості.
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні.

При антропометричному дослідженні вимірювання проводилися в кімнаті з достатнім освітленням при температурі 20-22 градуси Цельсія. Вимірювання росту здійснювалося за допомогою ростоміра, вимір ваги – на медичних вагах. Індекс маси тіла за Кетле обчислювали як відношення ваги (кг) до зросту (м) у квадраті.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою ліцензованої програми Microsoft Office 2013, проводили визначання середніх величин (результати наведено як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – середня похибка), а також аналіз непараметричних показників шляхом визначення t-критерію Ст'юдента.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЕФЕКТИВНІСТЬ РОФЛУМІЛАСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ.

3.1 Клінічний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень залежно від ступеню ожиріння

Проаналізувавши результати опитувальника МДР у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням, встановили, що рівень задишки тим вищий, чим більший ступінь ожиріння. Так, у хворих із ожирінням I ступеню рівень диспное менший, ніж у хворих із II та III ступенем ожиріння (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень задишки у хворих на ХОЗЛ залежно від ступеню ожиріння

	I ступінь, n=23	II ступінь, n=21	III ступінь, n=20	p1	p2	p3
МДР	2,3 ± 0,28	2,5 ± 0,3	2,8 ± 0,2	>0,05	<0,01	>0,05

Примітки:

p1 – вірогідність відмінності рівня задишки у хворих із I та II ступенем ожиріння статистично незначима;

p2 – вірогідність відмінності рівня задишки у хворих із I та III ступенем ожиріння статистично значима;

p3 – вірогідність відмінності рівня задишки у хворих із II та III ступенем ожиріння статистично незначима.

Отже, рівень задишки зростає відповідно до збільшення ступеню ожиріння, він достовірно вищий у хворих із III ступенем ожиріння, ніж у хворих із I ($p < 0,01$) (рис. 4).

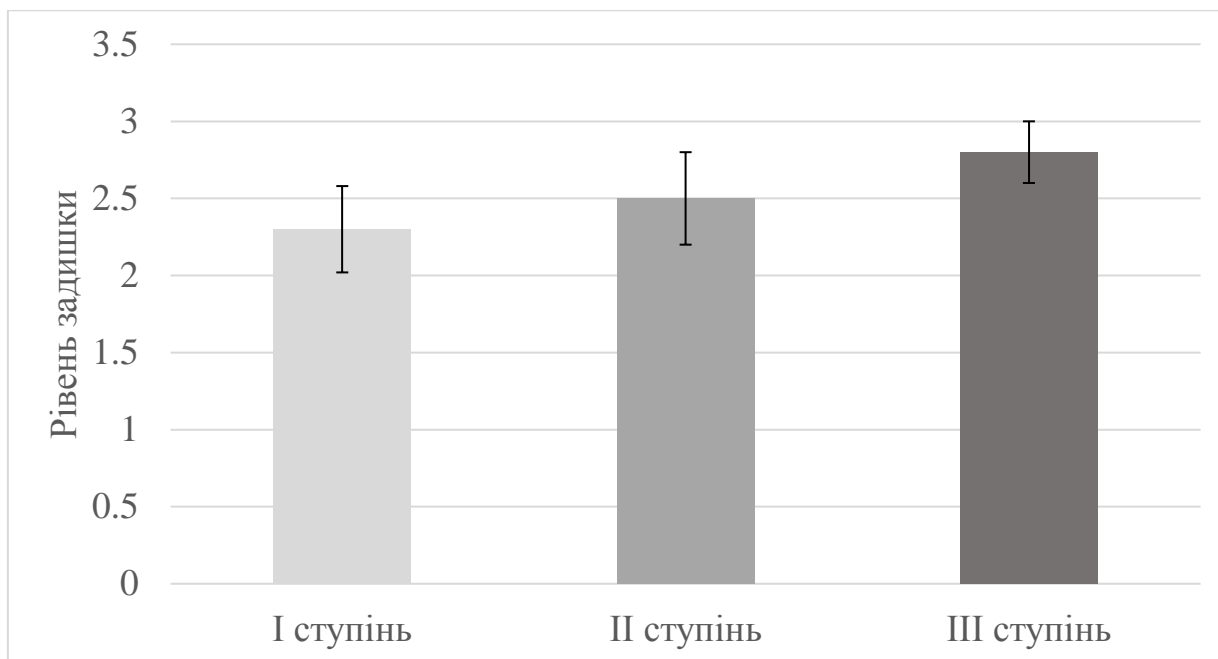


Рисунок 4. Рівень задишки у хворих на ХОЗЛ залежно від ступеню ожиріння.

Дані опитувальника ТОХ пацієнтів із ожирінням I–III ступеню наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Якість життя хворих на ХОЗЛ залежно від ступеню ожиріння

	I ступінь, n=23	II ступінь, n=21	III ступінь, n=20	p1	p2	p3
ТОХ	21,9 ± 1,07	25 ± 1,1	26,5 ± 1,86	<0,01	<0,01	>0,05

Примітки:

p1 – вірогідність відмінності рівня якості життя у хворих із I та II ступенем ожиріння статистично значима;

p2 – вірогідність відмінності рівня якості життя у хворих із I та III ступенем ожиріння статистично значима;

p3 – вірогідність відмінності рівня якості життя у хворих із II та III ступенем ожиріння статистично незначима.

Таким чином, якість життя у хворих із ожирінням I ступеню достовірно вища ніж у хворих II ($p < 0,01$) та III ступенів ($p < 0,01$) (рис. 5).

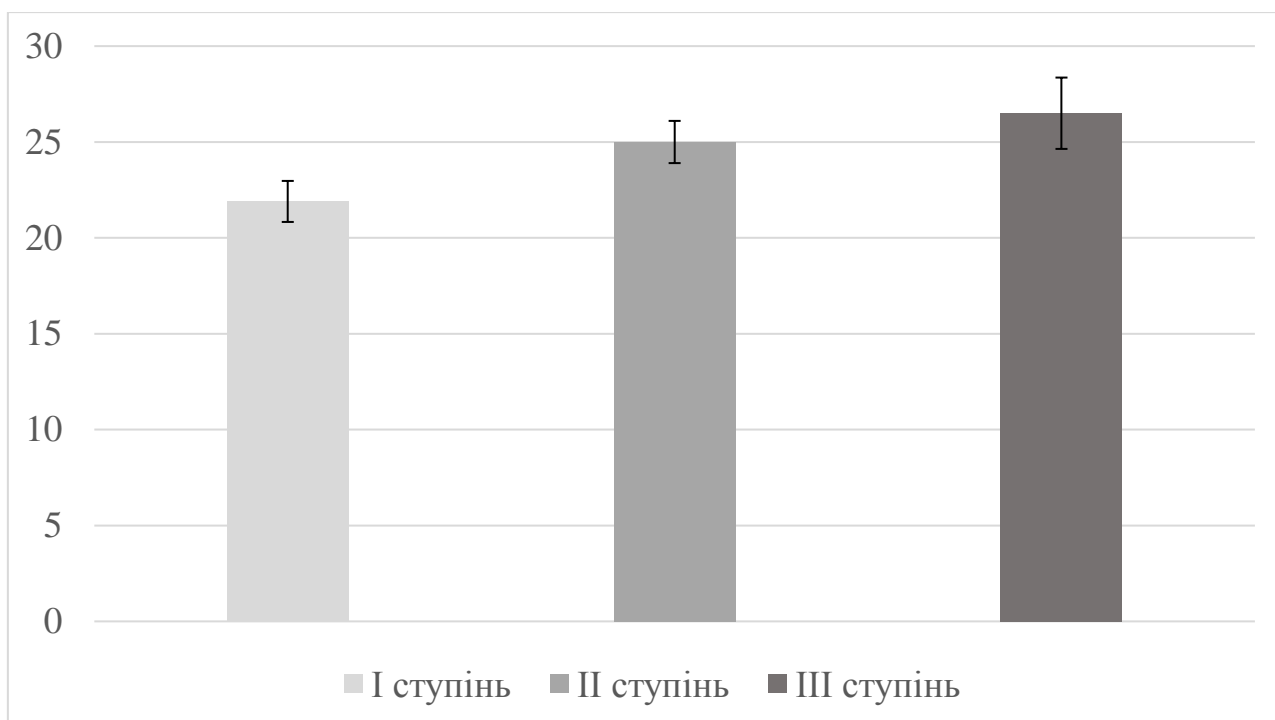


Рисунок 5. Якість життя хворих на ХОЗЛ залежно від ступеню ожиріння.

Зважаючи на результати опитування за МДР та ТОХ хворі на ХОЗЛ мають тим тяжчий перебіг основного захворювання, чим більший ступінь ожиріння.

3.2 Зміна маси тіла на фоні прийому рофлуміласту

При аналізі змін маси тіла відзначалося її зменшення після прийому рофлуміласту у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням (табл. 3).

Зміна маси тіла пацієнтів у досліджуваних групах

Маса тіла, кг	I група, n=32	II група, n=32
До лікування	106,3 ± 0,86	104,7 ± 1,14
Після лікування	104,4 ± 0,61	104,2 ± 1,12
p	<0,01*	>0,05**

Примітки:

* – вірогідність відмінності маси тіла у хворих I групи до та після лікування статистично значима;

** – вірогідність відмінності маси тіла у хворих II групи до та після лікування статистично незначима.

Пацієнти I групи втратили $1,9 \pm 0,25$ кг, а маса тіла хворих II групи практично не змінилася. Хворі I групи втратили 1,8% ваги, а хворі II групи – 0,5% ваги. Маса тіла достовірно знизилася в I групі ($p < 0,01$) на відміну від II групи ($> 0,05$) (рис. 6).

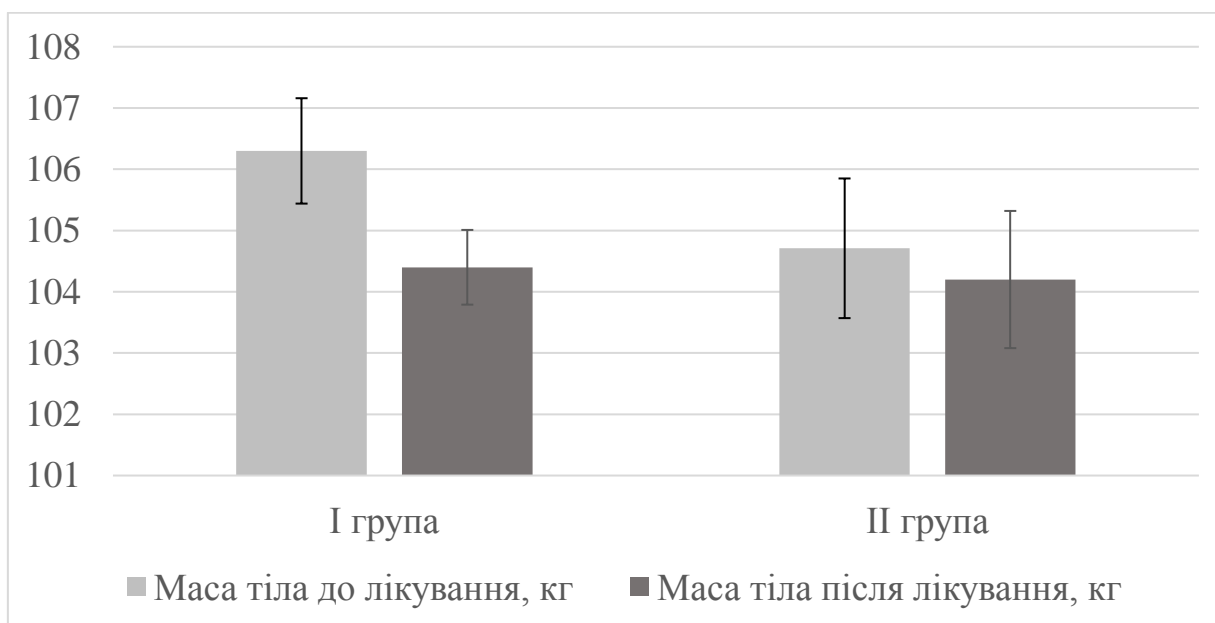


Рисунок 6. Зміна маси тіла пацієнтів у досліджуваних групах.

ІМТ більше знизився у пацієнтів, що приймали рофлуміласт додатково до базисної терапії (табл. 4).

Таблиця 4

Зміна ІМТ пацієнтів у досліджуваних групах

Група	ІМТ до лікування, кг/м ²	ІМТ після лікування, кг/м ²	Різниця, кг/м ²	p
I, n=32	37,1 ± 3,51	36,3 ± 3,52	0,76	>0,05*
II, n=32	36,3 ± 4,0	36,2 ± 3,93	0,03	>0,05**

Примітки:

* – вірогідність відмінності ІМТ у хворих I групи до та після лікування статистично незначима;

** – вірогідність відмінності ІМТ у хворих II групи до та після лікування статистично незначима.

ІМТ більше знижувався у хворих I групи, порівняно із хворими II групи, але відмінність ІМТ до та після лікування була статистично незначима (рис. 7).

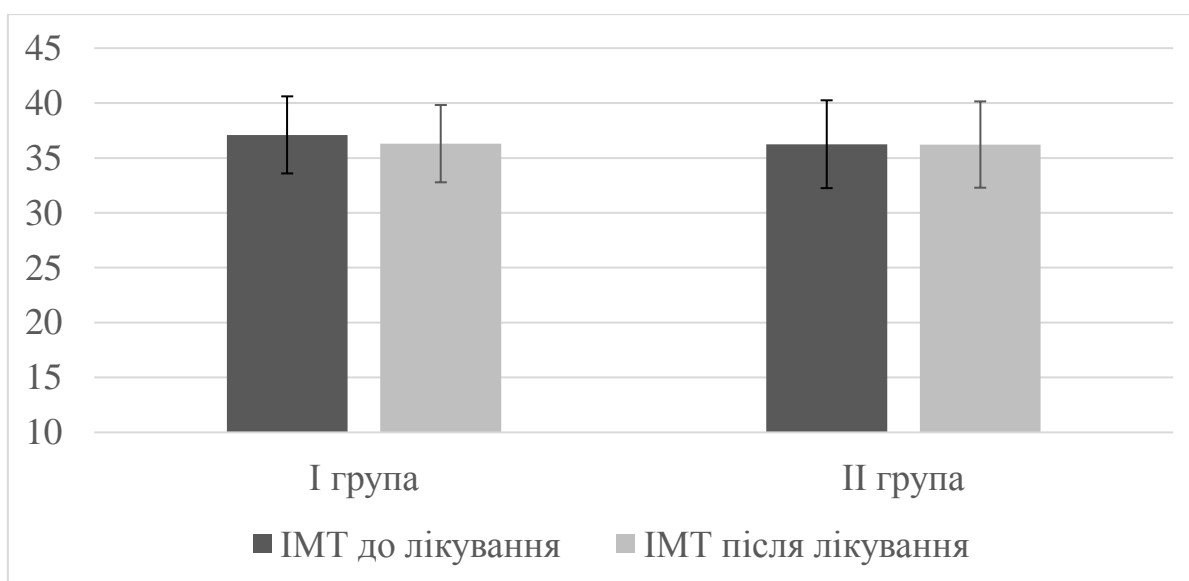


Рисунок 8. Зміна ІМТ пацієнтів у досліджуваних групах.

Отже, прийом рофлуміласту позитивно впливає на зниження маси тіла у пацієнтів з ожирінням.

3.3 Функція зовнішнього дихання на фоні прийому рофлуміласту.

Для оцінки функції зовнішнього дихання проводили комп'ютерну спірографію, з визначенням рівню ОФВ₁ та ЖЄЛ. Отримано наступні результати.

Пацієнти I групи мали показники ОФВ₁: до лікування – $39,3 \pm 3,86\%$, після лікування – $44,9 \pm 3,5\%$; ЖЄЛ до лікування – $56 \pm 4,07\%$, після лікування – $61,3 \pm 3,8\%$. Хворі II групи: ОФВ₁ до лікування – $39,6 \pm 4,05\%$, після лікування – $41,1 \pm 3,68\%$; ЖЄЛ до лікування – $57,4 \pm 4,47\%$, після лікування – $58,8 \pm 4,61\%$ (табл. 5, 6).

Таблиця 5

ОФВ₁ у пацієнтів досліджуваних груп

Група	ОФВ ₁ до лікування, %	ОФВ ₁ після лікування, %	p
I, n=32	$39,3 \pm 1,86$	$44,9 \pm 1,5$	$<0,01^*$
II, n=32	$39,6 \pm 1,05$	$41,1 \pm 1,68$	$>0,05^{**}$

Примітки:

* – вірогідність відмінності ОФВ₁ у хворих I групи до та після лікування статистично значима;

** – вірогідність відмінності ОФВ₁ у хворих II групи до та після лікування статистично незначима.

ЖЄЛ у пацієнтів досліджуваних груп

Група	ЖЄЛ до лікування, %	ЖЄЛ після лікування, %
I, n=32	56 ± 4,07	61,3 ± 3,8
II, n=32	57,4 ± 4,47	58,8 ± 4,61

Дослідження функції зовнішнього дихання показало, що хворі I групи, які приймали рофлуміласт додатково до базисної терапії, мали достовірно вищі показники ОФВ₁ (<0,01), порівняно із такими у пацієнтів II групи (рис. 9) та тенденцію до підвищення рівня ЖЄЛ.

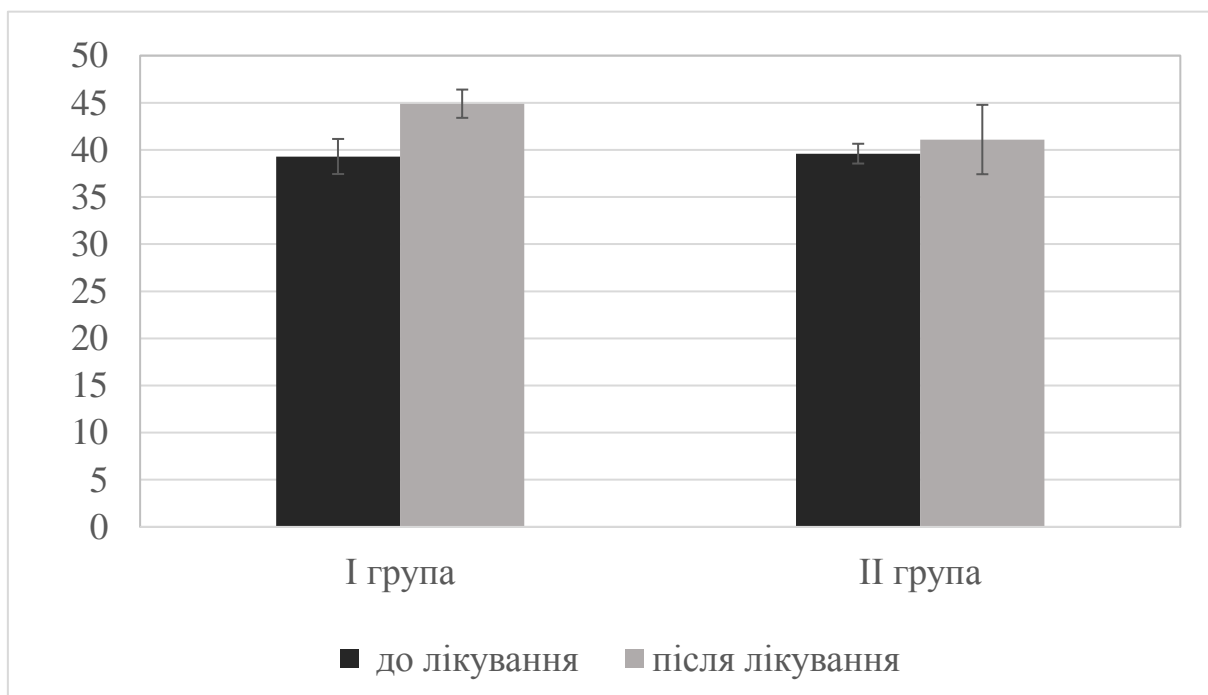


Рисунок 9. Зміна показників ОФВ₁ пацієнтів у досліджуваних групах.

Прийом рофлуміласту достовірно покращує ефективність базисної терапії та позитивно впливає на функцію зовнішнього дихання.

3.4 Результати опитування за МДР та ТОХ.

Рівень диспное за даними опитувальня МДР у пацієнтів I та II групи до та після лікування показані в таблиці 7.

Таблиця 7

Рівень задишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень до та після проведеної терапії

МДР	I група, n=32	II група, n=32
До лікувння	2,6±0,25	2,5 ± 0,3
Після лікування	2,1±0,16	2,4±0,25
p	<0,01*	>0,05**

Примітки:

* - вірогідність відмінності рівня задишки у хворих I групи до та після лікування статистично значима;

** - вірогідність відмінності рівня задишки у хворих II групи до та після лікування статистично незначима.

У групі хворих, що додатково до базисного лікування приймали рофлуміласт, суттєво зменшився рівень задишки ($p < 0,01$) порівняно із пацієнтами, що отримували тільки базисну терапію ($p > 0,05$) (рис. 10).

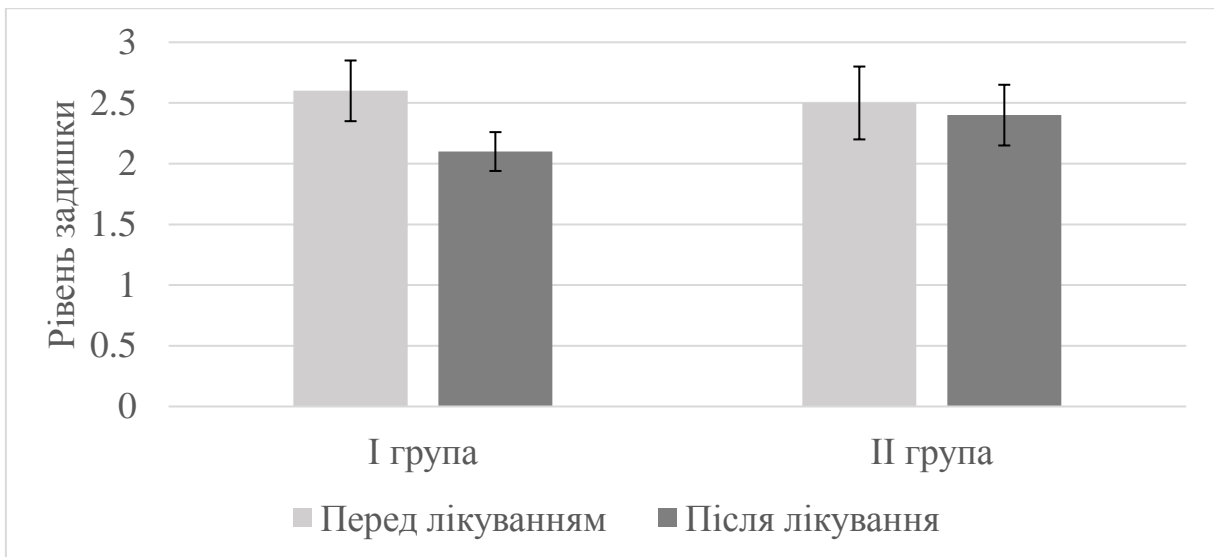


Рисунок 10. Рівень задишки у хворих на ХОЗЛ перед та після проведеної терапії.

Дані опитування ТОХ серед хворих I та II групи до та після лікування показані в таблиці 8.

Таблиця 8

Якість життя хворих на ХОЗЛ залежно від лікування

	I група, n=32	II група, n=32
ТОХ до лікування	24,6±1,77	22,8±1,37
ТОХ після лікування	20,1±1,61	21,8±1,38
p	<0,01*	>0,05**

Примітки:

* - вірогідність відмінності рівня якості життя у хворих I групи до та після лікування статистично значима;

** - вірогідність відмінності рівня якості життя у хворих II групи до та після лікування статистично незначима.

У пацієнтів I групи покращилася якість життя за період лікування ($p < 0,01$) більше ніж у пацієнтів II групи (рис. 11).

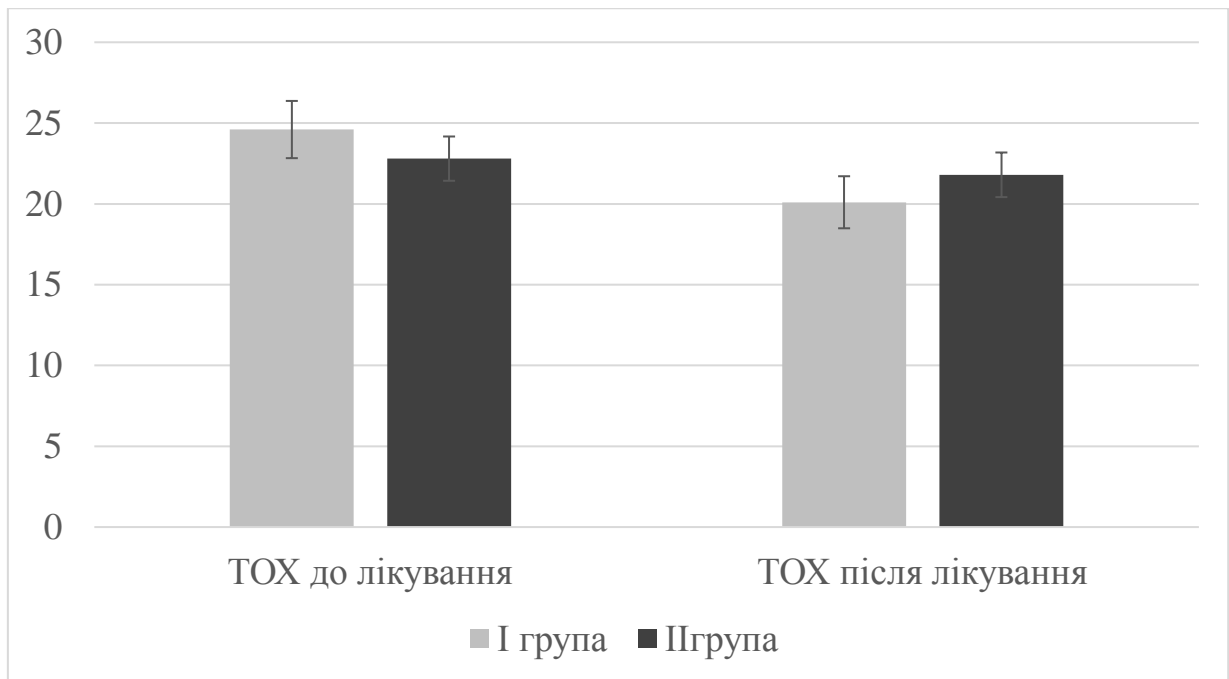


Рисунок 11. Якість життя хворих на ХОЗЛ залежно від лікування

Зважаючи на результати опитування за МДР та ТОХ у хворих, що отримували рофлуміласт додатково до базисної терапії покращилася якість життя та зменшилася задишка. Це вказує на позитивний вплив рофлуміласту на клінічний перебіг ХОЗЛ.

ВИСНОВКИ

1. Рівень задишки за даними опитувальника МДР тим вищий, чим більший ступінь ожиріння у хворих на ХОЗЛ. У пацієнтів із ожирінням I ступеню рівень диспноє $2,3 \pm 0,48$ балів, II ступеню — $2,5 \pm 0,5$ балів, III ступеню — $2,8 \pm 0,4$ балів.

2. Якість життя за даними опитувальника ТОХ у хворих із ХОЗЛ та ожирінням I ступеню достовірно вища, ніж у хворих із II та III ступенем ожиріння.

3. Прийом рофлуміласту позитивно впливає на зниження маси тіла та ІМТ у пацієнтів із ХОЗЛ та ожирінням.

4. Дослідження функції зовнішнього дихання показало, що хворі, які приймали рофлуміласт додатково до базисної терапії мали достовірно вищі показники $ОФВ_1$ ($<0,01$) та тенденцію до підвищення рівня ЖЄЛ, порівняно із такими у пацієнтів, що приймали тільки базисну терапію.

5. Згідно результатів опитування за МДР та ТОХ у хворих, що отримували рофлуміласт додатково до базисної терапії покращилася якість життя та зменшилася задишка.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

1. Встановлено, що вираженість задишки та вплив захворювання на якість життя у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень асоційовано із тяжкістю ожиріння.

2. Пацієнти із хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням потребують своєчасної корекції медикаментозного лікування рофлуміластом задля забезпечення покращення рівня ОФВ₁, зменшення диспное та впливу захворювання на якість життя.

3. Хворим на ожиріння рекомендовано дотримуватися раціонального гіпокалорійного харчування, поступово підвищувати фізичну активність та відмовитися від шкідливих звичок для зменшення маси тіла та покращення якості життя.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abbott-Banner K. H. Dual PDE3/4 and PDE4 inhibitors: novel treatments for COPD and other inflammatory airway diseases / K. H. Abbott-Banner, C. P. Page // *Basic. Clin. Pharm.* – 2014. – Vol. 114, №5. – P. 365-376.
2. Akpinar E. E. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients / E. E. Akpinar, S. Akpinar, E. Sayin [et al.] // *Tuberk. Toraks.* – 2012. – Vol. 60, №3. – P. 230-237.
3. Baffi C. W. Metabolic syndrome and the lung / C.W. Baffi, L. Wood, D. Winnica [et al.] // *Chest.* – 2016. – Vol. 149, №6. – P. 102-121.
4. Beghe B. Phosphodiesterase-4 inhibitor therapy for lung diseases / B. Beghe, K. F. Rabe, L. M. Fabbri // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 188. – P. 271–278.
5. Calverley P. M. A. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease / P. M. A. Calverley, F. Sanchez-Toril, P. Teichmann [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176, №2. – P. 154-161.
6. Calverley P. M. A. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials / P. M. A. Calverley, K. F. Rabe, U. M. Goehring [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374, №9691. – P. 685-694.
7. Calverley P. M. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol / P. M. Calverley, F. J. Martinez, L. M. Fabbri // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P. 375–382.
8. Cavallès A. Comorbidities of COPD / A. Cavallès, G. Brinchault-Rabin, A. Dixmier [et al.] // *Eur. Resp. Review.* – 2013. – Vol. 22, № 130. – P. 454-475.

9. Cho E. Targeting Phosphodiesterase 4 to Block the Link between Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Metabolic Complications / E. Cho // *J. Biosc. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 11. – P. 62.
10. Choudhury G. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / G. Choudhury, R. Rabinovich, W. MacNee [et al.] // *Clin. Chest Med.* – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 101-130.
11. Criner G. J. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD / G. J. Criner, J. E. Connett, S. D. Aaron [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 2201–2210.
12. Diez-Manglano J. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences / J. Diez-Manglano, J. Barquero-Romero, P. Almagro [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 419-425.
13. Dransfield M. T. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials / M. T. Dransfield, J. Bourbeau, P. W. Jones [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2013. – Vol. 1. – P. 210–223.
14. Esser N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes / N. Esser, S. Legrand-Poels, J. Piette [et al.] // *Diabetes research and clinical practice.* – 2014. – Vol. 105, № 2. – P. 141-150.
15. Fabbri L. M. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials/ L. M. Fabbri, P. M. Calverley, J. L. Izquierdo-Alonso [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374, № 9691. – P. 695-703.
16. Finney L. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease / L. Finney, M. Berry, A. Singanayagam [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 919–932
17. Garnock-Jones K. P. Roflumilast: a review in COPD / K. P. Garnock-Jones // *Drugs.* – 2015. – Vol. 75, № 14. – P. 1645-1656.

18. Giembycz M. A. How phosphodiesterase 4 inhibitors work in patients with chronic obstructive pulmonary disease of the severe, bronchitic, frequent exacerbator phenotype / M. A. Giembycz, R. Newton // *Clin. Chest Med.* – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 203-217.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report Updated 2016.
20. Hanania N. A. Pooled subpopulation analyses of the effects of roflumilast on exacerbations and lung function in COPD / N. A. Hanania, P. M. Calverley, M. T. Dransfield [et al.] // *Respir. med.* – 2014. – Vol. 108, № 2. – P. 366-375.
21. Jensterle M. Short term monotherapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide or PDE 4 inhibitor roflumilast is superior to metformin in weight loss in obese PCOS women: a pilot randomized study / M. Jensterle, V. Salamun, T. Kocjan [et al.] // *J. Ovar. research.* – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 32.
22. Jensterle M. Phosphodiesterase 4 inhibition as a potential new therapeutic target in obese women with polycystic ovary syndrome / M. Jensterle, T. Kocjan, A. Janez // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 8. – P. 1476-1481.
23. Jones P. W. COPD assessment test—rationale, development, validation and performance / P.W. Jones // *COPD.* – 2013. – Vol. 10. – P. 269–271.
24. Jones P. W. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification / P. W. Jones, L. Adamek, G. Nadeau [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 647–654.
25. Katz P. Obesity and Functioning Among Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / P. Katz, C. Iribarren, G. Sanchez [et al.] // *J. COPD.* – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 352-359.
26. Kaur J. A. comprehensive review on metabolic syndrome / J. Kaur // *Cardiol. Research Pract.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 52-59.

27. Koul P. A. Metabolic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease / P. A. Koul // Lung India. – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 359.
28. Kruis A. L. Potential benefits of integrated COPD management in primary care / A. L. Kruis, N. H. Chavannes // Monaldi Archives for Chest Disease. – 2016. – Vol. 73, № 3. – P. 35.
29. Lusuardi M. GOLD severity stratification and risk of hospitalisation for COPD exacerbations / M. Lusuardi, C. Lucioni, F. De Benedetto [et al.] // Monaldi Arch. for Chest Disease. – 2016. – Vol. 69, № 4. – P. 59.
30. Mackay A. J. Detection and severity grading of COPD exacerbations using the exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT) / A. J. Mackay, G. C. Donaldson, A. R. Patel [et al.] // Eur. Resp. J. – 2014. – Vol. 43, № 3. – P. 735-744.
31. Manna P. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies / P. Manna, S. K. Jain // Metabolic syndrome and related disorders. – 2015. – Vol. 13, № 10. – P. 423-444.
32. Mannino D. M. Fibrinogen, COPD and mortality in a nationally representative US cohort / D. M. Mannino, D. Valvi, H. Mullerova [et al.] // COPD: J. of COPD. – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 359-366.
33. Martinez F. J. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial / F. J. Martinez, P. M. Calverley, U. M. Goehring [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9971. – P. 857-866
34. Mollmann J. The PDE4 inhibitor roflumilast reduces weight gain by increasing energy expenditure and leads to improved glucose metabolism / J. Mollmann, F. Kahles, C. Lebherz [et al.] // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2017. – Vol. 19, № 4. – P. 509-516.

35. Mullerova H. Hospitalized exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort / H. Mullerova, D. J. Maselli, N. Locantore [et al.] // *Chest*. – 2015. – Vol. 147. – P. 999–1007.
36. O'Donnell D. E. Physiological effects of roflumilast at rest and during exercise in COPD / D. E. O'Donnell, D. Bredenbroker, M. Brose [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39. – P. 1104–1112.
37. Page C. P. Selective PDE inhibitors as novel treatments for respiratory diseases / C. P. Page, D. Spina // *Curr. Opin. Pharm.* – 2012. – Vol. 12. – P. 275-286.
38. Pawar R. S. Study of oxidative/nitrosative stress, non-enzymatic antioxidants and markers of airflow obstruction (FEV1 % predicted) in chronic obstructive pulmonary disease patients / R. S. Pawar, S. A. Abhang, T. M. Damgaye [et al.] // *Internat. J. Bioassays*. – 2014. – Vol. 3, № 6. – P. 3092-3100.
39. Rabe K. F. Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / K. F. Rabe, E. D. Bateman, D. O'Donnell [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, № 9485. – P. 563-571.
40. Ramírez-Venegas A. FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass exposure / A. Ramírez-Venegas, R. Sansores, R. H. Quintana-Carrillo [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 190, № 9. – P. 996-1002.
41. Rennard S. I. Effects of roflumilast in COPD patients receiving inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist fixed-dose combination: RE2SPOND rationale and study design / S. I. Rennard, F. J. Martinez, K. F. Rabe [et al.] // *Intern. J. COPD*. – 2016. – Vol. 11. – P. 1921.
42. Rosenberg S. R. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, morbidity, mortality, and risk factors / S. R. Rosenberg, R. Kalhan, D. M. Mannino [et al.] // *Seminars Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 457-469.

43. Rutten E. P. A. Malnutrition and obesity in COPD / E. P. A. Rutten, E. F. M. Wouters // *Eur. Respir. Monogr.* – 2013. – Vol. 59. – P. 80-82.
44. Spina. D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2014. – Vol. 20. – P. 73–86.
45. Steele C. A. Hypothalamic obesity: prevalence, associations and longitudinal trends in weight in a specialist adult neuroendocrine clinic / C. A. Steele, D. J. Cuthbertson, I. A. MacFarlane [et al.] // *Eur. J. Endocrin.* – 2013. – Vol. 168, № 4. – P. 501-507.
46. Suissa S. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality / S. Suissa, S. Dell'Aniello, P. Ernst // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, № 11. – P. 957-963.
47. Tashkin D. P. Roflumilast: the new orally active, selective phosphodiesterase-4 inhibitor, for the treatment of COPD / D. P. Tashkin // *Expert opin. pharmacother.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 85-96.
48. Totani L. Roflumilast inhibits leukocyte–platelet interactions and prevents the prothrombotic functions of polymorphonuclear leukocytes and monocytes / L. Totani, C. Amore, A. Di Santo [et al.] // *J. Thromb. Haemostas.* – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 191-204.
49. Vestbo J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / J. Vestbo, S. S. Hurd, A. G. Agustí [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2013. – Vol. 187, № 4. – P. 347-365.
50. Vollert S. The glucose-lowering effects of the PDE4 inhibitors roflumilast and roflumilast-N-oxide in db/db mice / S. Vollert, N. Kaessner, A. Heuser [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55, № 10. – P. 2779-2788.
51. Wedzicha J. A. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD / J. A. Wedzicha, P. M. A. Calverley, K. F. Rabe // *Intern. J. COPD.* – 2016. – Vol. 11. – P. 81.

52. Wedzicha J. A. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype / J. A. Wedzicha, K. F. Rabe, F. J. Martinez [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 143. – P. 1302–1311.
53. Wells C. E. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD / C. E. Wells, E. H. Baker // *Eur. Respir. Monogr.* – 2013. – Vol. 59. – P. 117-134.
54. Wells J. M. A randomized, placebo-controlled trial of roflumilast. Effect on proline-glycine-proline and neutrophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / J. M. Wells, P. L. Jackson, L. Viera [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192, №. 8. – P. 934-942.
55. White W. B. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD / W. B. White, G. E. Cooke, P. R. Kowey [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 144. – P. 758–765.
56. Wouters E. F. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naive, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / E. F. Wouters, D. Bredenoord, P. Teichmann [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 1720–1725.
57. Yadav U. Oxidative stress in metabolic disorders: pathogenesis, prevention, and therapeutics / U. Yadav, V. Rani, G. Deep [et al.] // *Life sciences*. – 2016. – Vol. 148. – P. 183–193.
58. Zervas E. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons / E. Zervas, K. Samitas, M. Gaga [et al.] // *Curr. Drug. Targets*. – 2013. – Vol. 14. – P. 192–224.
59. Zheng J. P. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial / J. P. Zheng, F. Q. Wen, C. X. Bai [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 187–194.
60. Беспалова И. Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме / И. Д. Беспалова // *Бюл. Сиб. Мед.* – 2014. – Т. 13. – №. 1. – С. 15-19.

61. Беспалова И. Д. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И. Д. Беспалова, Н. В. Рязанцева, В. В. Калюжин [и др.] // Сиб. Мед. Ж. – 2013. – № 2. – С. 5-9.
62. Верткин А. Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического воспаления и клинико фармакологические ниши рофлумиласта / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, О. М. Губжокова // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 10-23.
63. Дігтяр Н. І. Системне запалення низької інтенсивності як загальна основа хронічного обструктивного захворювання легень та коморбідних станів. / Н. І. Дігтяр, Н. Д. Герасименко, Л. В. Савченко [та ін.] // Укр. Пульмон. Журнал. – 2016. – №3 – С. 64–68.
64. Крахмалова О. О. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутні патологічні стани. Особливості порушень ритму серця / О. О. Крахмалова, В. В. Шторх, О. А. Гетман [та ін.] // Укр. Тер. Ж. – 2016. – № 2. – С. 119-123.
65. Крысанов И. С. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения рофлумиласта в составе комплексной терапии при хронической обструктивной болезни легких / И. С. Крысанов, А. В. Маргиева, Н. С. Андреева [и др.] // Практ. Пульмон. – 2012. – №2. – С. 19-23.
66. Мостовой Ю. М. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів / Ю. М. Мостовой // Невідкладні стани в терапії : довід.-посіб. — 2013. — С. 51–63.
67. Рыбась Е. Г. Современные представления о противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких / Е. Г. Рыбась, С. В. Нарышкина // Бюл. Физиол. Патол. Дых. – 2013. – №48. — С. 31–43.
68. Синопальников А. И. Новое в фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких — предотвращение обострений

- заболевания (фокус на рофлумиласт) / А. И. Синопальников // Клини. Мед. – 2014. – Т. 92. – №. 2. – С. 75-82.
69. Ступницька Г. Я. Хронічне обструктивне захворювання легень: Дві сторони однієї медалі / Г. Я. Ступницька, О. І. Федів // Укр. тер. журн. – 2013. – № 4. – С. 85-92.
70. Филатова Ю. И. Особенности клиники и терапии хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома / Ю. И. Филатова, М. В. Перфильева, А. В. Чернов // Молодой ученый. — 2014. — №7. — С. 220-222.