

О. С. Толох

## ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: НОВІ РІШЕННЯ СТАРИХ ПРОБЛЕМ

КУ ЛОР «Львівський регіональний фізіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр»

ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ:  
НОВЫЕ РЕШЕНИЯ СТАРЫХ ПРОБЛЕМ

О. С. Толох

Резюме

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими болезнями, остается одной из самых серьезных проблем современной системы здравоохранения в мире.

Важным событием в борьбе с ХОЗЛ является проведение, начиная с 2002 года, ежегодно всемирного дня ХОЗЛ. 16 ноября 2016 года состоялось 15-е такое мероприятие, роль которого существенно возросла как для пациентов, так и для практикующих врачей. В этот день опубликована новая редакция международного руководства «Глобальная стратегия диагностики, ведения и профилактики ХОЗЛ» – GOLD (2017), которое становится сейчас новым инструментом для имплементации эффективных планов ведения болезни. В GOLD (2017) учтены результаты последних важных клинических исследований, которые влияют как на улучшение диагностики ХОЗЛ, так и на выбор эффективных схем лечения. Сделан еще один шаг к персонализации ведения ХОЗЛ с индивидуальным (негрупповым) подходом к заболеванию, определены маркеры для оценки возможных обострений.

В статье освещены отдельные ключевые моменты этого программного документа, знание которых поможет врачам усовершенствовать помощь больным ХОЗЛ.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, GOLD–2017.

Укр. пульмонолог. журнал. 2017, № 3, С.51–56.

Толох Ольга Степанівна

КУ ЛОР «Львівський регіональний фізіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр»

Завідувачка діагностично-пульмонологічного відділення

477, вул. Зелена, м. Львів, 79066, Україна

Тел., факс: 38032 236-89-70, tos2004@ukr.net

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE:  
NEW SOLUTION OF OLD PROBLEM

O. S. Tolokh

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) along with cardiovascular diseases and cancer, remains one of the most important problems in today's healthcare system throughout the world.

World COPD day, initiated in 2002, is an important event in COPD fight. On 16<sup>th</sup> of November 2016, the 15<sup>th</sup> regular event took place, becoming more important for patients and practicing physicians. On this day the new edition of international guidelines – Global strategy on COPD management and prevention (GOLD 2017) – has been published. This document is a valuable tool for implementation of effective plans of COPD control. GOLD 2017 acquired the data from recent important clinical trials, aimed on improvement of both diagnosis and management of COPD. A new step towards personalized therapy of COPD patient has been made and possible important markers of exacerbation identified.

The article highlights the several key aspects of this document, which is intended to improve care for COPD patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, GOLD 2017.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 3: 51–56.

Olga S. Tolokh,

Lviv municipal regional phthsiology and pulmonology medical center

Chief of diagnostic pulmonology department

477, Zelena str., Lviv, 79066, Ukraine

Tel., fax: 38032 236-89-70 tos2004@ukr.net

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і надалі залишається однією з найсерйозніших проблем сучасної системи охорони здоров'я в цілому світі поруч із серцево-судинними та онкологічними хворобами. І доки поширеність куріння серед населення планети буде залишатися високою, слід очікувати зростання захворюваності на ХОЗЛ. Особливою проблемою є ХОЗЛ серед тих, хто не курить, коли розвиток хвороби пов'язують з промисловими забрудненнями, несприятливими умовами праці як у міській, так і в сільській місцевості, контактом з димами, металами, вугіллям, іншим промисловим запиленням, хімічними випарами тощо [7, 8]. Особлива увага багатьох пульмонологів, вчених, дослідників скерована на вивчення проблем ХОЗЛ серед жінок. Уже нині виділяють особливості перебігу ХОЗЛ у жінок, серед яких: коротший анамнез захворювання, менший стаж куріння, менше виражена емфізема, більше виражена задишка, нижчі значення індексу маси тіла (ІМТ), менше супутніх захворювань, нижча фізична витривалість, гірші параметри якості життя, вище виживання.

На сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я подано структуру причин смерті за 12 років (2001–2012 роки), у якій ХОЗЛ та інфекції нижніх дихальних шляхів розділяють 3–4 місце, а сумарно фактично виходять на перше місце. Проте при

поділі країн за рівнем доходу населення ця позиція змінюється. У країнах з низьким доходом населення хворий не доживає до термінальних стадій ХОЗЛ та помирає від інфекцій нижніх дихальних шляхів, станів, асоційованих з ВІЛ-інфекцією, від діареї. ХОЗЛ у цих країнах не входить у першу десятку причин смерті. У країнах з високим доходом на душу населення ХОЗЛ та інфекції нижніх дихальних шляхів розділяють 5–6 місця, а лідерами є ішемічна хвороба серця та інсульт. При достатках вище середнього ХОЗЛ посіло третє місце серед причин смерті, а нижче середнього – четверте. У 2015 році був проведений систематичний аналіз 123 публікацій щодо поширеності ХОЗЛ серед населення у віці 30 років і старших у світі за період з 1990 до 2010 р. За цей період поширеність ХОЗЛ збільшилася з 10,7 % до 11,7 % (або з 227,3 млн до 297 млн хворих на ХОЗЛ). Найбільший ріст показника був серед американців, найменший — у Південно-Східній Азії. Серед міського населення поширеність ХОЗЛ збільшилася з 13,2 % до 13,6 %, а серед сільських жителів — з 8,8 % до 9,7 %. Серед чоловіків ХОЗЛ зустрічалася майже в 2 рази частіше, ніж серед жінок – 14,3 % та 7,6 %, відповідно [2].

Несприятлива динаміка епідеміології ХОЗЛ констатована, незважаючи на великий поступ у розкритті механізмів розвитку ХОЗЛ, прогрес у клінічній фармакології бронхолітиків та протизапальних препаратів. Поруч із підвищенням якості, селективності дії, нові препарати стають все дорожчими, сутте-

во збільшуючи економічний та соціальний тягар ХОЗЛ для системи охорони здоров'я, а в Україні ще і для власного бюджету пацієнта та його родини. У більшості випадків економічний тягар ХОЗЛ вдвічі перевищує економічний тягар бронхіальної астми. І в цей же час ХОЗЛ, на відміну від бронхіальної астми, в Україні не увійшло в перелік захворювань із передбачуваним державним забезпеченням лікування.

Важливою подією у боротьбі з ХОЗЛ є проведення, починаючи з 2002 року, щорічно світового дня ХОЗЛ. 16 листопада 2016 року відбувся 15-й такий захід, роль якого суттєво зросла як для пацієнтів, так і для практичної медицини. У цей день опублікована нова редакція міжнародного керівництва «Глобальна стратегія діагностики, ведення та профілактики ХОЗЛ» – GOLD (2017), який стає нині новим інструментом для імплементації ефективних планів ведення хвороби [8]. У GOLD (2017) враховані результати останніх важливих клінічних досліджень, які впливають як на поліпшення діагностики ХОЗЛ, так і вибір ефективніших схем лікування [13, 15, 16]. Зроблено ще один крок до персоналізованого ведення ХОЗЛ з індивідуальним (негруповим) підходом до захворювання, визначені маркери для оцінки можливих загострень. Окремі ключові моменти цього програмного документу висвітлені у даній статті, і ми сподіваємося, що вони допоможуть лікарям удосконалити допомогу хворим на ХОЗЛ.

### Клініка та діагностика

Нині лікар у веденні хворого на ХОЗЛ «озброєний» як міжнародним керівництвом GOLD, так і уніфікованим протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.). Сучасні рекомендації всебічно охоплюють ведення пацієнта з ХОЗЛ. Важливим нововведенням, починаючи з GOLD (2011), став поділ пацієнтів з ХОЗЛ на групи А, В, С, D [3]. В основі цієї класифікації на групи та вибору для них лікувальної тактики були закладені не лише ступінь порушення функції легень за даними спірометрії (показник об'єму форсованого видиху за 1-шу сек – ОФВ<sub>1</sub>), як це було раніше, але й інші важливі параметри – вираженість симптомів хвороби (оцінюються шкалами mMRC і CAT) та частота загострень в анамнезі. Такий комплексний підхід до ХОЗЛ вже добре відомий лікарям в Україні, проте проблеми вибору оптимальної терапії захворювання залишаються у фокусі уваги як дослідників, так і лікарів-практиків. На жаль, використання опитувальників залишається пріоритетом у тих медичних центрах, де проводяться активні епідеміологічні та клінічні дослідження, тоді як у широкій клінічній практиці в державних закладах охорони здоров'я оцінка хворих на ХОЗЛ за шкалами CAT та mMRC з цілої низки причин є швидше виключенням, ніж правилом.

ХОЗЛ є хворобою, якій можна запобігти, оскільки причини його добре відомі. Перед усім – це куріння. У редакції GOLD 2017 року поруч з курінням до факторів ризику ХОЗЛ віднесено професійний пил та хімічні впливи, забруднення повітря в погано вентильованих приміщеннях при приготуванні їжі та опалюванні дровами та іншими біомасами (особливо серед жінок у країнах, які розвиваються) [8].

Іншою проблемою є те, що критерієм кінцевого діагнозу ХОЗЛ є наявність даних спірометрії форсованого видиху після проби з бронхолітиком короткої дії. Зрозуміла та забезпечена широким спектром обладнання процедура спірометрії так і не

отримала належної поширеності та доступності у світі. Проте навіть при доступності методу важливо контролювати якість запису та інтерпретації кривих [1].

Врахування даних спірографії у класифікації ХОЗЛ на групи А, В, С, D породжувало у клінічній практиці багато проблем, особливо у групі С, коли часто пацієнти з невеликою кількістю симптомів, але частими загостреннями, мали не тяжку (III ст.), а помірно тяжку (II ст.) бронхообструкцію. Такі протиріччя враховані у найновішому перегляді GOLD 2017, і класифікація за ступенем бронхообструкції відокремлена від поділу на групи А, В, С, D, у якому і надалі найважливішою є оцінка симптомів ХОЗЛ та ризиків загострень [8]. Саме тягар симптомів ХОЗЛ визначає тяжкість перебігу захворювання. Відокремлення ступенів бронхообструкції (як і раніше виділяють 4 ступені їх тяжкості) від клінічних параметрів робить чіткішим розуміння того, що має бути оцінено та класифіковано. А спірометрія залишається ключем до діагнозу, прогнозу та нефармакологічного лікування, такого як хірургічна редукція легневих об'ємів чи трансплантація легень. Нині прийнято вважати, що рівень ОФВ<sub>1</sub> є «бідним» описом статусу хвороби, і через цю причину ведення стабільного перебігу ХОЗЛ базується на стратегії визначення тягара симптомів, обмеження фізичної активності та майбутнього ризику прогресування захворювання [12]. У керівництві GOLD (2017) рекомендовано проводити мультимодальну оцінку захворювання, яка охоплює симптоми (задишка, кашель, продукція мокротиння), майбутні ризики загострень, ступені бронхообструкції та ідентифікацію коморбідних станів.

Приведено приклад двох пацієнтів – обидва мають показник ОФВ<sub>1</sub> < 30% від належного значення, суму балів за шкалою оцінки симптомів CAT – 18. Проте перший пацієнт не мав загострень ХОЗЛ за попередній рік, а другий мав три загострення. Обидва згідно з попередньою класифікаційною схемою мали б бути віднесені до групи D, проте якщо використати класифікацію GOLD (2017), то перший пацієнт належить до групи В, ст. GOLD 4, а другий – до групи D, ст. GOLD 4. Тому, відповідно, у таких пацієнтів відрізняється підхід до фармакотерапії. Вони потребують ретельнішого обстеження для визначення фенотипу ХОЗЛ, що допоможе правильно обрати і додаткове нефармакологічне лікування, наприклад, булектомію.

Роль спірометрії для діагнозу, оцінки ХОЗЛ та прогнозу узагальнена в таблиці.

Таблиця

### Роль спірометрії

#### Підтвердження діагнозу ХОЗЛ

#### Оцінка тяжкості бронхообструкції (для прогнозу)

#### Супутня оцінка для

#### • терапевтичних рішень:

- фармакологічні в окремих випадках (наприклад, при розбіжностях між спірометриєю та рівнем симптомів);
- розглянути альтернативні діагнози, коли симптоми не відповідають ступеню бронхообструкції;
- нефармакологічні (наприклад, інтервенційні процедури);
- ідентифікації швидкого падіння показників.

Співставлення симптомів, скарг та даних спірометрії при діагностиці ХОЗЛ є предметом досліджень та доповнень у різні керівництва. Дуже важливо акцентувати лікарів, особливо терапевтів, лікарів сімейної медицини на наявність характер-

них симптомів ХОЗЛ, щоб своєчасно виявляти цих пацієнтів та здійснювати їх правильну подальшу маршрутизацію.

Положення про інтерпретацію спірометрії при ХОЗЛ постійно удосконалюється. Абсолютне значення співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ може призвести до гіпердіагностики ХОЗЛ у людей старшого віку, оскільки нормальний процес старіння зумовлює зниження легеневих об'ємів та потоків, а також може призвести до гіподіагностики ХОЗЛ у людей віком до 45 років. Експерти GOLD відзначали, що концепція визначення ступенів порушення лише на основі ОФВ<sub>1</sub> недостатньо точна, проте альтернативної системи не існує. Найважчий ступінь спірометричних порушень GOLD 4 не включає в себе посилення на наявність дихальної недостатності. У зв'язку з цим сучасна збалансована позиція оцінки хворих на ХОЗЛ, як з точки зору клінічної оцінки, так і згідно з спірометричними критеріями, найбільшою мірою відповідає потребам реальної клінічної практики. Рішення про лікування рекомендовано приймати на підставі впливу хвороби на стан пацієнта (симптоми та обмеження фізичної активності) та ризику майбутнього прогресування ХОЗЛ (особливо частоти загострень).

### Лікування

Лікування ХОЗЛ є одним із найдинамічніших розділів керівництва та рекомендацій. Підхід до лікування розпочинається з елімінації тригерного чинника – припинення куріння, зміна шкідливої праці, поліпшення вентиляції в приміщеннях тощо.

Важливо, щоб відмову від куріння рекомендували всі медичні працівники. Компроміс одного лікаря в ланцюжку контактів хворого з ХОЗЛ може мати незворотні наслідки – пацієнт залишиться курцем і цим погіршить прогноз свого життя. На даний час розроблені медикаментозні методи відмови від куріння – нікотинозамінюючі та блокуючі допамінові рецептори (які позбавляють пацієнта «задоволення від куріння»). У GOLD (2017) підкреслена нез'ясованість впливу електронних цигарок. Тому в будь-якому випадку вирішальну роль має вольове рішення самого пацієнта, підтримка близьких та аргументовані рекомендації медичних працівників.

Доведено, що хворі на ХОЗЛ повинні вести максимально можливий фізично активний спосіб життя, розроблені спеціальні фітнес-програми. Фізична активність рекомендована і для реабілітації хворих після загострень. Лікар повинен знати про можливості розвитку депресії у хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу. Експерти GOLD розцінюють депресію як фактор ризику неефективності реабілітаційних програм. Для попередження інфекційних загострень ХОЗЛ рекомендована сезонна вакцинація від грипу, а після 65 років – пневмококова вакцинація.

Лікування ХОЗЛ визначається періодами хвороби – стабільним перебігом та загостренням ХОЗЛ.

Лікар повинен чітко розуміти задачі ведення хворого із стабільним ХОЗЛ. Він повинен полегшити симптоми (задишку та кашель), поліпшити переносимість фізичних навантажень (пацієнт повинен бути спроможним принаймні обслуговувати себе). Необхідно знизити ризик, який у більшості випадків є неминучим для хворого з ХОЗЛ: максимально можливо сповільнити прогресування хвороби, попередити та своєчасно лікувати загострення, знизити ймовірність смерті, вплинути на якість життя хворих та на частоту рецидивів хвороби. Перевага повинна надаватися інгаляційним бронхолітикам тривалої дії

порівняно з інгаляційними засобами короткої дії та пероральними препаратами), які вже понад 20 років успішно застосовують у клінічній практиці та входять у вітчизняні стандарти терапії та клінічні рекомендації.

У документах GOLD останніх 2016 та 2017 переглядів додано новий бронходилататор ультратривалої (24 год) дії олодатерол. Раніше у цьому переліку бронхолітиків тривалої дії (ТД) були формотерол, сальметерол, індакатерол, тіотропію бромід, аклідінію бромід, глікопіронію бромід. Серед них препаратизбета-2-адреноміметичними (БАТД) та М3-холіноблокуючими (АХТД) ефектами. Кожен із них у більшості рандомізованих досліджень показав свою ефективність та безпеку. Останні покоління препаратів представляють собою фіксовані комбінації бронхолітиків тривалої дії з різними механізмами розширення бронхів (індакатерол/глікопіроній, олодатерол/тіотропію бромід, вілантерол/умеклідіній, формотерол/аклідіній, формотерол/глікопіроній).

У версії GOLD 2017 року окреслено профіль пацієнта з ХОЗЛ, який матиме переваги від комбінованої подвійної бронхолітичної терапії.

Це хворий на ХОЗЛ:

- який отримує монотерапію тривалодіючими бронходилататорами з наявністю симптомів захворювання;
- який отримує комбінацію тривалодіючих бронходилататорів та ІКС, з наявністю симптомів і відсутністю показів для ІКС (у якості регулярної терапії при відміні ІКС);
- який звернувся з приводу виражених симптомів ХОЗЛ вперше;
- з тяжкою задишкою з групи В в якості початкової терапії [8].

Поєднання препаратів тривалої дії на постійній основі та короткої дії за потребою допускається експертами GOLD, якщо препарати одного типу недостатні для контролю стану хворого.

При підборі бронхолітика дуже важливо обрати не лише лікарський засіб, але й доставковий пристрій, який зрозумілий та зручний пацієнтові, і він не буде робити помилок при його використанні. Майже кожен новий препарат має новішу та удосконалену систему доставки (особливо це стосується порошкових інгаляторів). І кожен із таких інгаляційних пристроїв має свої сильні та слабкі сторони.

Призначення бронхолітиків перорально повинно бути швидше виключенням із правил, їх застосування (а також і теофіліну) супроводжується більшою частотою небажаних лікарських реакцій без переваги у бронхолітичному ефекті.

Пробу з бронхолітиками короткої дії впродовж тривалого часу вважали вагомим аргументом до призначення або непризначення регулярної бронхолітичної терапії. В останніх версіях GOLD відзначено обмежене прогностичне значення цієї проби, а ефект препаратів тривалої дії впродовж року не залежить від результату цього тесту. Без сумніву, у більшості випадків ХОЗЛ проба з бронхолітиком короткої дії є ключовим моментом у визначенні фенотипу ХОЗЛ, і саме постбронхолітичні показники функціонального стану легень враховують при спірографічній класифікації ХОЗЛ.

За останні три десятиліття відношення лікарів до застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІКС) при ХОЗЛ змінялося. Спочатку було вкрай обережне призначення ІКС, потім практикувалося застосування ІКС усім хворим з ОФВ<sub>1</sub> < 50 % від належних величин, а тепер їх застосування обмежено певними фенотипами ХОЗЛ. Якщо в терапії бронхіальної астми



ІКС є основою базової протизапальної терапії, то при ХОЗЛ їх призначення потребує переконливих обґрунтувань [5]. Згідно з сучасною концепцією ІКС рекомендовані при 3–4 стадії або при типах С і D за GOLD. Проте і при цих стадіях та типах при емфізематозному фенотипі ХОЗЛ з рідкими загостреннями ефективність ІКС не є високою.

Комбінація ІКС/БАТД відіграла фундаментальну роль у веденні ХОЗЛ, принаймні, з 2007 року, коли дані дослідження TORCH показали зменшення летальності від ХОЗЛ при застосуванні ІКС/БАТД порівняно з плацебо [4]. Проте у 2016 році опубліковані результати дослідження FLAME, яке охопило 3362 пацієнтів з  $\geq 1$  задокументованим загостренням, яке потребувало терапії антибіотиками, системними кортикостероїдами (СКС) або госпіталізації на протязі року, з  $\text{ОФВ}_1 \geq 25\%$  і  $< 60\%$  від належного та за шкалою  $\text{mMRC} \geq 2$  (75% з них належали до найважчої групи D) [16]. Порівняння двох режимів лікування із застосуванням подвійної бронхолітичної терапії БАТД індакатаролу з АХТД глікопіронієм та добре вивченої та відомої комбінації ІКС флутиказону з БАТД сальметеролом засвідчило високу ефективність та низку переваг саме комбінації бронхолітиків. Результати FLAME вперше показали переваги терапії «альтернативного вибору» над ІКС/БАТД у профілактиці загострень у пацієнтів з  $\geq 1$  загостренням за попередній рік, поліпшенні функціонального стану легень та якості життя.

Vogelmeier С. та співавт. у 2016 році опублікували дані 24-тижневого дослідження AFFIRM, які містять доповнюючу корисну інформацію щодо ефективності іншої комбінації БАТД/АХТД – формотерол 12  $\mu\text{g}$  /аклідініум 400  $\mu\text{g}$ , які застосовували двічі на добу [14]. Показано ефективність та безпечність такої комбінації порівняно з комбінацією ІКС/БАТД — флутиказону/сальметеролу у пацієнтів на ХОЗЛ середньотяжкого та тяжкого перебігу з сумою балів за CAT  $> 10$  (GOLD групи В і D), з чи без загострень за попередній рік.

У редакціях GOLD 2016–2017 років відзначено, що відміна ІКС у хворих на ХОЗЛ з низьким ризиком загострень може бути безпечною, але їм обов'язково необхідно залишити в якості базової терапії бронхолітики тривалої дії. Комбінація ІКС/БАТД для одноразового застосування на добу не показала значимих відмінностей щодо ефективності порівняно з дворазовим застосуванням. У зв'язку з цим застосування ІКС обґрунтовано при поєднанні бронхіальної астми та ХОЗЛ (фенотип з перехрестом двох захворювань), у хворих з частими загостреннями та  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  від належних. Одними з критеріїв ефективності ІКС є підвищення кількості еозинофілів у мокротинні та еозинофілія крові у хворих на ХОЗЛ. Фактором, який змушує проявляти обґрунтовану настороженість при використанні ІКС при ХОЗЛ, є підвищення частоти пневмоній, пов'язаних із збільшенням дози інгаляційного стероїду. З іншого боку, наявність вираженої емфіземи свідчить про малу перспективність призначення ІКС через незворотність порушень та мінімального запального компоненту.

СКС не рекомендовані при стабільному перебігу ХОЗЛ, оскільки їх тривале застосування зумовлює розвиток серйозних небажаних реакцій, інколи співставимих за тяжкістю з основною хворобою, а короткі курси поза загостренням не мають значущого ефекту. Лікар повинен розуміти, що призначення СКС на постійній основі є терапією відчаю, визнанням того, що всі інші безпечніші варіанти терапії вичерпані. Це стосується і застосування парентеральних депо-стероїдів.

Великої уваги лікарів-пульмонологів заслуговує «Нова абетка для ведення ХОЗЛ», опублікована Е. Kerwin у кінці 2016 року в *European Respiratory Journal* [9]. Автор, аналізуючи результати трайлів, чітко визначив групи пацієнтів з ХОЗЛ, у яких комбінована бронхолітична терапія поліпшує перебіг захворювання, і ту групу, яка матиме переваги від застосування ІКС/БАТД. З 2011 року, коли у стратегії GOLD вперше запропонована класифікаційна схема ХОЗЛ на групи А, В, С та D, нові літери БАТД, АХТД, БАТД/АХТД, ІКС/БАТД «танцюють» на сторінках програмних документів, які висвітлюють фармакотерапію ХОЗЛ. Вимоги сучасності потребують чіткої відповіді від лікаря щодо найточнішого призначення конкретної лікувальної програми кожному пацієнту з ХОЗЛ.

На запитання: «Чи є будь-яка група пацієнтів з ХОЗЛ, у кого комбінація ІКС/БАТД матиме переваги?» отримано схвальну відповідь: «Так». Ідентифіковано, принаймні, три групи хворих на ХОЗЛ, які потребують призначення ІКС у їх ініціальній терапії для контролю ХОЗЛ.

Багато пацієнтів з ХОЗЛ (за даними окремих авторів навіть до 20–30%) мають подібні до астми характеристики хвороби: атопію (алергію на домашній порох, плісняву, домашніх тварин) або супутні атопічні захворювання, такі як алергічний риніт, синусит чи атопічний дерматит з активацією імунної відповіді за Th2-типом. Коли пацієнти-атопіки курять, у них розвивається ХОЗЛ на тлі астматичного запалення. Такий астма-ХОЗЛ перехресний синдром (ACOS) потребує застосування комбінації ІКС та БАТД. Gershon A. S. та співавт. показали низку переваг терапії ІКС/БАТД порівняно з монотерапією БАТД, оцінюючи ризик смерті чи госпіталізації у пацієнтів з ХОЗЛ та анамнезом астми в минулому [6].

Високий рівень еозинофілів у крові є багатообіцяючим біомаркером для ідентифікації пацієнтів, хто матиме переваги від терапії ІКС чи комбінації ІКС/БАТД [10, 11]. Тоді як у дослідженні FLAME проводили лише один тест щодо рівня еозинофілів, то повніші дані отримано в інших дослідженнях, де використовували таргетну терапію проти еозинофільного запалення із застосуванням нової анти-інтерлейкін (ІЛ)-5 терапії, такої як меполізумаб, реслізумаб та блокатор ІЛ-5 рецептору – бенралізумаб. У певній частині (від 10 до 30%) пацієнтів з ХОЗЛ знаходять підвищений вміст еозинофілів у крові. Оскільки у дослідженні FLAME пацієнтів було поділено на групи з врахуванням рівня еозинофілів  $< 2$  або  $\geq 2\%$ , нині неоднозначно трактують отримані результати. Рівень еозинофілів крові  $> 3\text{--}4\%$  чи  $> 200\text{--}300$  клітин в полі зору під великим збільшенням (400 $\times$ ), незалежно від кількості лейкоцитів, репрезентує кращий фенотипічний маркер для еозинофільного типу ХОЗЛ. У такої популяції додавання ІКС матиме низку переваг, оскільки кортикостероїди є тригерами апоптозу та часткової елімінації еозинофілів, безпосередньо пригнічуючи еозинофільне запалення. Важливо зауважити, що дослідження WISDOM вперше запропонувало безпечну відміну ІКС у більшості пацієнтів з ХОЗЛ, тоді як *posthoc*-аналіз, проведений Watz H. та співавт., показав пацієнтів з високими еозинофілами ( $> 2\text{--}4\%$ ), які мали суттєво вищу кількість загострень ХОЗЛ, коли їм відмінили ІКС [15].

Таким чином, пацієнти з ACOS-синдромом, як і пацієнти з частими загостреннями і високим рівнем еозинофілів у крові, мають переваги від комбінованої ІКС/БАТД-терапії чи від потрібної ІКС/БАТД+АХТД-терапії для ХОЗЛ. Тому Е. Kerwin запропонував переглянути класифікацію GOLD, виділяючи

(E)	Часті загострення (≥ 2 в рік, ≥ 1 госпіталізації). Висока еозинофілія (≥ 3–4 % або 200–300 клітин в полі зору під великим збільшенням) ACOS (Тривалість астми ≤ 40 років, атопія + IgE тести)	
	(E)	
Низький повітряний потік FEV <sub>1</sub> < 50 % після бронходилататора	(C)	(D)
Високий повітряний потік FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % після бронходилататора	(A)	(B)
	Мало симптомів mMRC < 2 CAT < 10	Багато симптомів mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10

Початкове лікування	Альтернативне лікування (перехід до наступного класу тяжкості)	Посилення терапії при збільшенні симптомів або ризиків
(E) Загострення – ICS-терапія, ICS/LABA	Загострення – потрібна терапія ICS/LABA + LAMA	
(D) Подвійний бронходилататор LABA/LABA	Загострення – потрібна терапія ICS/LABA + LAMA	
(C) Подвійний бронходилататор LABA/LABA	Загострення – потрібна терапія ICS/LABA + LAMA	
(B) Бронходилататор LABA або LAMA	Подвійний бронходилататор LABA/LABA	
(A) За потреби SABA, SAMA або SAMA/SABA	Бронходилататор LABA або LAMA	
Всі пацієнти використовують при необхідності SABA, SAMA, SAMA/SABA в якості невідкладної терапії		

Рис. Доповнена схема GOLD. Включення групи "E" та вибір оптимальної терапії.

окрему групу "E" ("E" для еозинофілів, exacerbations – загострень та ACOS) (рис.). Уявна група "E" специфічно ідентифікує пацієнтів із ХОЗЛ, у кого в найбільшій мірі слід очікувати переваг від додавання ІКС. Такий підхід нині активно обговорюється усіма респіраторними товариствами у світі.

Оскільки група пацієнтів "E" є вищою над групами А–D, це дає підстави припустити, що 4-площинна діаграма реально працює для ідентифікації низько- та високосимптомних пацієнтів. Більшість пацієнтів з ХОЗЛ, віднесених до груп В, С та D, очевидно, швидше матимуть переваги від бронхолітичної терапії, особливо комбінованої, ніж терапії ІКС/БАТД.

Розробка та впровадження в клінічну практику на початку 90-х років минулого століття БАТД суттєво змінили підходи до терапії бронхообструктивних захворювань. За останні десятиріччя препаратом цієї групи відведена вагома роль у лікуванні ХОЗЛ, яка обґрунтована даними доказової медицини. Інгаляційні БАТД сальметерол та формотерол мають бронходилатуючу активність протягом 12 годин, індакатерол – 24 години. Дослідження останніх років показали, що БАТД мають широкий спектр дії:

- бронходилатуючий ефект через взаємодію з β<sub>2</sub>-рецепторами гладкої мускулатури бронхів;
- вплив на функцію епітелію бронхів (стимулюють рух війок, що посилює мукоциліарний транспорт);
- пригнічують ексудацію плазми.

Структура і розмір молекули β<sub>2</sub>-агоніста визначає характер його взаємодії з β<sub>2</sub>-адренорецепторами у гладкій мускулатурі бронхів. Нині отримано переконливі дані щодо низки переваг формотеролу порівняно з сальметеролом. Незважаючи на розробку нових БАТД, про актуальність та дієвість формотеролу свідчить хоча б те, що ця сполука включена у найновіші комбіновані бронхолітичні препарати формотерол/аклідіній, формотерол/глікопіроній). Проте ці засоби ще не є доступни-

ми в Україні. А окрему сполуку формотерол успішно застосовують упродовж багатьох років.

Формотерол – повний агоніст β<sub>2</sub>-рецепторів, на відміну від сальметеролу та індакатеролу. Препарат покриває відносно менше рецепторів, але стимулює їх повністю. Повторне застосування призводить до більшого покриття і до підсилення терапевтичної активності при високому рівні безпеки. Висока терапевтична широта препарату (від 12 до 72 мкг на добу) забезпечує гнучкість дозування.

Формотерол представлений на українському фармацевтичному ринку препаратом Зафірон, який випускається компанією Адамед. Застосування Зафірону засвідчило його високу ефективність та безпеку. Препарат забезпечує швидке полегшення симптомів і тривалу дозозалежну бронходилатацію, контролює бронхіальну прохідність як при зворотній, так і при частково зворотній обструкції. Через поліпшення мукоциліарного транспорту та протинабрякову дію препарат використовують і пацієнти з малозворотною обструкцією.

У хворих на ХОЗЛ велике значення має цільова терапія стану дрібних дихальних шляхів. Доставка інгаляційних препаратів у дихальні шляхи пацієнта залежить від багатьох факторів, найважливішим з яких є розмір частинок лікарського препарату. Для інгаляційної терапії важливим є генерування аерозольних частинок з аеродинамічним діаметром меншим 5 мкм – респірабельних частинок. Компанія Адамед розробила циклохалер нового покоління, який забезпечує утворення частинок формотеролу з аеродинамічним діаметром 2–4 мкм, що збільшує до 40 % легенева депозицію препарату, тоді як при використанні циклохалеру старого покоління легенева депозиція становила 25,7 %.

Серед групи ІКС сполуки флутиказону пропіонат та будесонід найбільше вивчені. Численні дослідження, проведені за останніх 10 років, підтвердили переваги комбінованої терапії

ІКС та БАТД у великої частини пацієнтів з ХОЗЛ. Застосування фіксованих комбінацій (Серетиду чи Симбікорт) набуло великої популярності у світі, проте переконливих доказів переваг при використанні фіксованих комбінацій порівняно з окремим (роздільним, вільним) застосуванням двох лікарських форм немає. Призначаючи вперше терапію пацієнтові на ХОЗЛ з використанням різних сполук в окремих інгаляторах, у багатьох випадках лікар матиме змогу гнучкішого дозування при підборі базового лікування, ліпше розпізнати та попередити розвиток небажаних реакцій.

В Україні на практиці добре зарекомендував себе препарат ІКС Флутіксон (флутиказону пропіонат), який відповідає сучасним вимогам до ІКС. Завдяки великій легеневій депозиції, що забезпечується високотехнологічним доставковим пристроєм циклохалером нового покоління, еквівалентні терапевтичні дози препарату Флутіксон у два рази менші, ніж у інших флутиказонів. Гнучке регулювання дозувань компонентів терапії (додавання до ІКС різних доз БАТД чи АХТД) дає змогу оптимізувати та персоналізувати терапію ХОЗЛ згідно з найсучаснішими рекомендаціями. Таким чином, лікар має змогу додати Флутіксон навіть до проводимої сучасної комбінованої бронходилататорної терапії (індакатерол/глікопіроній, виланте-

рол/умеклідіній), коли у пацієнта в процесі лікування розвинулися переконливі ознаки ХОЗЛ, які потребуватимуть потрійної терапії (часті загострення, високий рівень еозинофілів, критерії АСОС-синдрому).

### Висновок

Останні документи щодо ХОЗЛ, дані нових досліджень, багатозначна «Нова абетка ХОЗЛ» пропонують клініцистам алгоритм ведення пацієнта з ХОЗЛ, який дає змогу визначити найоптимальнішу індивідуальну інгаляційну фармакотерапію. Запропоновано комітету GOLD розглянути стратегію «GOLD E» – The Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (and Exacerbations), у якій розширення існуючої «абетки» буде ще одним кроком до відповідної ідентифікації пацієнтів, у кого терапія з ІКС чи без додавання ІКС матиме переваги.

Суттєвим насторожуючим аспектом є відсутність динаміки смертності у бік зменшення, незважаючи на появу все нових лікарських препаратів та доставкових пристроїв. Вирішити проблему зможе підвищення якості медичної допомоги та доступності медикаментозного забезпечення пацієнтів з ХОЗЛ, своєчасна діагностика підвищення прихильності пацієнтів до призначеної терапії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Айсанов ЗР, Черняк АВ, Калманова ЕН. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике. Пульмонология. 2014;5:101–108.
2. 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.
3. Agusti A, Hurd S, Jones P, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur. Respir. J.* 2013;42(5):1391–1401.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(8):775–789.
5. D'Urzo A, Donohue JF, Kardos P, et al. A re-evaluation of the role of inhaled corticosteroids in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015;16(12):1845–1860.
6. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, et al. Combination long-acting  $\beta$ -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting  $\beta$ -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 2014;312:1114–1121.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2016. Available at: <http://goldcopd.org>
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017. Available at: <http://goldcopd.org>
9. Kerwin EA. New alphabet for COPD care. *Europ. Respir. J.* 2016;48:972–975.
10. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomized controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015;3(6):435–442.
11. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016;71(2):118–125.
12. Pérez-Padilla R. Would wide spread availability of spirometry solve the problem of under diagnosis of COPD? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016;20(1):120–124.
13. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013;1(1):51–60.
14. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur. Respir. J.* 2016;48:1030–1039.
15. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016;4(5):390–398.
16. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(23):2222–2234.

### REFERENCES

1. Aysanov ZR, Chernyak AV, Kalmanova YeN. Spirometriya v diagnostike i otsenke terapii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v obshcheverchebnoy praktike (Spirometry in the diagnosis and evaluation of chronic obstructive pulmonary disease in general medical practice). *Pulmonologiya.* 2014;5:101–108.
2. 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.
3. Agusti A, Hurd S, Jones P, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur. Respir. J.* 2013;42(5):1391–1401.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(8):775–789.
5. D'Urzo A, Donohue JF, Kardos P, et al. A re-evaluation of the role of inhaled corticosteroids in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015;16(12):1845–1860.
6. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, et al. Combination long-acting  $\beta$ -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting  $\beta$ -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 2014;312:1114–1121.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2016. Available at: <http://goldcopd.org>
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017. Available at: <http://goldcopd.org>
9. Kerwin EA. New alphabet for COPD care. *Europ. Respir. J.* 2016;48:972–975.
10. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomized controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015;3(6):435–442.
11. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016;71(2):118–125.
12. Pérez-Padilla R. Would wide spread availability of spirometry solve the problem of under diagnosis of COPD? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016;20(1):120–124.
13. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013;1(1):51–60.
14. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur. Respir. J.* 2016;48:1030–1039.
15. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016;4(5):390–398.
16. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(23):2222–2234.