

Я. О. Дзюблик

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ У ПРОФІЛАКТИЦІ І ЛІКУВАННІ ЗАГОСТРЕНЬ ХОЗЛ

ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Серед найбільших проблем сучасної медицини, які знаходяться у фокусі суспільної уваги, безперечно одне з провідних місць посідає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Зважаючи на поширеність, яка в певних регіонах сягає 10–17 % з тенденцією до збільшення у старших вікових групах, інвалідизуючий перебіг та високу летальність (3–4 місце в структурі загальної смертності), ХОЗЛ не дарма є тяжким тягарем для економік усіх, без винятків, країн світу. У зв'язку з цим науковці, організатори системи охорони здоров'я і практичні лікарі об'єднують зусилля у пошуку нових методів профілактики і лікування цього важкого захворювання.

Нещодавно, 24–25 травня, у Відні відбулася знакова для пульмонології подія — міжнародна наукова конференція «Сучасні досягнення у профілактиці і лікуванні загострень ХОЗЛ», неперевірено організована і проведена за підтримки фармацевтичної компанії Boehringer Ingelheim. У форумі взяли участь близько 130 фахівців з 13 країн світу, а саме Австрії, Великобританії, України, Канади, Іспанії, Чехії, Словенії, Румунії, Сербії та інших. Відкриваючи конференцію, провідний експерт Австрійського Інституту ХОЗЛ та головний лікар відділення респіраторної та інтенсивної терапії шпиталю Отто Вагнера (м. Відень, Австрія) доктор Аршанг Валіпур (Arschang Valipour), зазначив, що загострення ХОЗЛ є провідним чинником розвитку захворювання, який призводить до прогресуючого зниження вентиляційної функції легень, збільшення частоти госпіталізацій та смертності пацієнтів, неухильного погіршення якості їх життя. Він також наголосив, що результати популяційних спостережень свідчать про те, що п'ятирічна виживаність пацієнтів із ХОЗЛ після госпіталізації з приводу загострення захворювання, не перевищує 50 %. Саме тому, рада світових експертів в останній редакції рекомендацій Глобальної ініціативи з обструктивних захворювань (GOLD) вважає метою лікування встановлення контролю за симптомами ХОЗЛ і зменшення частоти загострень даного захворювання.

У своєму вступному слові, лідер у галузі сімейної медицини Великобританії, медичний журналіст BBC та громадський діяч доктор Сара Ярвіс (Sara Jarvis) підкреслила, що тяжкі загострення ХОЗЛ мають інвалідизуючий вплив на хворих, суттєво погіршуючи їх життєдіяльність, вимагаючи невідкладного надання надзвичайно вартісної медичної допомоги. У своїй доповіді доктор Сара Ярвіс, зокрема, зосередила увагу на існуючих відмінностях між пацієнтами і лікарями у поглядах на загострення ХОЗЛ. Використовуючи великий власний досвід, вона надзвичайно яскраво описала колапсуючий індивіду-

альний простір навколо пацієнта, драматичне обмеження його свободи, неможливість повноцінного життя та жагу до покращання. Надзвичайно цікаво було дізнатися про наявність суттєвої різниці в організації надання медичної допомоги хворим із ХОЗЛ у Великобританії. На відміну від України, а й навіть багатьох країн Західної Європи, близько 80 % хворих на ХОЗЛ ніколи в житті не потрапляють на прийом до пульмолога: Такими хворими переважно опікуються сімейні лікарі, маючи на озброєнні сучасне спірометричне обладнання та відповідну кваліфікацію. Що ж до лікування загострень, воно також проводиться переважно амбулаторним чином, або в умовах «віртуальної палати», тобто за місцем проживання пацієнта під патронажем кваліфікованої медичної сестри. Більшість хворих із ХОЗЛ мають план невідкладних дій та пакет першої допомоги (амоксцилін та преднізолон для прийому всередину) на випадок виникнення загострення захворювання.

Продовжив тему ведення пацієнтів із загостренням ХОЗЛ доктор Аршанг Валіпур. Зокрема він виділив необхідність індивідуалізованого підходу до лікування пацієнта та обов'язкового врахування фенотипічних особливостей хворого. Такий підхід сьогодні вважається найбільш виправданим і ефективним. Так, згідно положень GOLD, основою сучасної фармакотерапії загострення ХОЗЛ є системні кортикостероїди та антибіотики. Тим не менше, група пацієнтів із частими загостреннями вимагає не лише своєчасного і обґрунтованого призначення цих засобів, але і більш глибокого обстеження, в тому числі із використанням передових візуалізаційних методик з метою виявлення додаткових анатомічних особливостей (бульозна емфізема, бронхоектази, тощо) для відповідної корекції тактики лікування. Що ж до зменшення частоти загострень, то найкращою фармакологічною стратегією за GOLD 2018 р. є базисна терапія із використанням інгаляційних комбінованих бронхолітиків (холінолітик/бета-адреноміметик тривалої дії, так званий LAMA/LABA), наприклад, тіотропій/олодате-рол. Інгаляційні кортикостероїди (ІКС) в комбінації з бронхолітиком повинні застосовуватися у пацієнтів із ХОЗЛ лише в окремих випадках: за наявності перехресту із бронхіальною астмою або еозинофілією крові понад 3 % (300 клітин/мкл).

Ефективність комбінації тіотропій/олодате-рол глибоко вивчена у програмі клінічних досліджень TOViTO, до якої було залучено більше 16 000 пацієнтів в усьому світі. Останнім кроком даної програми стало проведення рандомізованого багатоцентрового порівняльного клінічного дослідження III фази DYNAGITO, метою якого було підтвердження переваги комбінації тіотропій/олодате-рол над тіотропієм у вигляді монотерапії у попередженні виникнення середньої тяжкості і тяжких загострень ХОЗЛ. Професор Пітер Калверлі (Peter Calverley),

один із провідних вчених сучасності у галузі респіраторної медицини, наживо із студії у Лондоні у прямій веб-трансляції доповів результати цієї роботи. У дослідженні було включено 9009 пацієнтів з 51 країни світу. 7880 пацієнтів у співвідношенні 1:1 було рандомізовано у дві групи (чоловіків — 71 %, середній показник ОФВ₁ — 44,5 %). В результаті аналізу даних було виявлено, що серед пацієнтів, які приймали комбінований препарат, було на 7 % менше загострень ХОЗЛ (середньої тяжкості і тяжких), ніж у групі порівняння. В той же час, суттєвих відмінностей за частотою небажаних подій не зареєстровано [1]. Таким чином, дослідження DYNAGITO (на відміну від раніше проведеного дослідження SPARK) вперше достовірно продемонструвало, що комбінована LAMA/LABA терапія переважає LAMA монотерапію за впливом на частоту загострень середньої тяжкості і тяжких у пацієнтів із ХОЗЛ.

Надзвичайну зацікавленість аудиторії викликала змістовна доповідь професора Сами Суисса (Samy Suissa), епідеміолога з Канади, присвячена питанням коректної інтерпретації результатів рандомізованих клінічних досліджень. Професор Сами Суисса звернув увагу присутніх на чотири основних запитання, які кожен дослідник повинен вирішити, аналізуючи отримані дані, а саме, чи відповідають меті дослідження:

- 1) «основне» питання дослідження або гіпотеза;
- 2) інтервенція або лікування, що досліджується;
- 3) тривалість спостереження;
- 4) досліджувана популяція.

Якщо так, отримані дані слід вважати достовірними; якщо ні — хибними.

Доповідач продемонстрував можливості даного методу на прикладі поглибленого аналізу двох нещодавно завершених досліджень — IMPACT [2] та TRIBUTE [3]. Дослідження TRIBUTE було проведено за участю 1532 пацієнтів із 187 центрів у 17 країнах. Було відібрано пацієнтів із тяжким перебігом ХОЗЛ та наявністю не менш одного загострення протягом попереднього року. Після закінчення 2-тижневого ввідного періоду, хворих рандомізували в дві групи для проведення терапії подвійною комбінацією індакатерол/глікопіроній (85 /43 мкг) 1 інгаляція 1 раз на добу, або потрійною комбінацією беклометазон/формотерол/глікопіроній (87/5/9 мкг) 2 інгаляції 2 рази на добу протягом 52 тижнів. За частотою загострень перевагу мала потрійна комбінація (0,5 проти 0,59 випадків загострень на одного пацієнта на рік). Дослідники зробили висновок про те, що потрійна терапія є більш ефективною, ніж подвійна бронхолітична терапія у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання без суттєвого збільшення ризику виникнення пневмоній. Оцінивши критично дизайн дослідження, професор Сами Суисса, вказав на такі недоліки, як використання різних молекул бата-адреноміметиків у групах порівняння (індакатерол і формотерол), включення в дослідження пацієнтів із ХОЗЛ без урахування фенотипічного варіанту захворювання (перехрест астма-ХОЗЛ, еозинофільний варіант та ін.), відсутність стратифікації за певними ознаками та деякі інші, що могло стати причиною системної похибки і, відповідно, не повністю коректних висновків.

З точки зору доповідача дослідження IMPACT було сплановано краще за рахунок порівняння ефективності подібних комбінацій молекул і використання однакових доставкових пристроїв. Протягом 52 тижнів 4151 пацієнт отримував потрійну терапію (умеклідиній/вілантерол/флутиказон) і 4134 пацієнти — подвійну бронхолітичну терапію (умеклідиній/вілантерол). Серед хворих на ХОЗЛ, які отримували потрійну терапію, частота тяжких і середньої тяжкості загострень складала 0,91 випадки, а у пацієнтів на подвійній терапії — 1,07 випадки на рік (відмінності достовірні). Отже, керуючись методом оцінки валідності наукових даних, можна стверджувати, що і гіпотеза, і лікування відповідають меті дослідження. Критики заслуговує, безперечно, популяція дослідження, оскільки серед пацієнтів із ХОЗЛ у 18 % випадків зареєстрований приріст у пробі із бронхолітиком понад 12 % ОФВ₁, а у 43 % хворих рівень еозинофілів периферичної крові перевищував 150 клітин/мкл. Крім того, до рандомізації 38 % хворих вже приймали потрійну терапію із використанням різних комбінацій інгаляційних молекул. Тобто, цілком ймовірно, що різниця між двома режимами терапії могла бути детермінована так званим астма-ХОЗЛ фенотипом, саме який зумовлює позитивну відповідь пацієнта на терапію ІКС.

Варто зазначити, що серед пацієнтів на потрійній терапії виявлено достовірну більш високу частоту пневмоній, ніж серед пацієнтів на подвійній терапії. Цей факт нині вважають характерним ефектом ІКС при застосуванні у пацієнтів із ХОЗЛ. Створивши математичну модель і застосувавши її до популяції хворих на ХОЗЛ у США, професор Сами Суисса дійшов висновків, що ІКС при ХОЗЛ слід призначати лише в залежності від рівня еозинофілів крові, що дозволить одночасно зменшити як частоту загострень основного захворювання, так і частоту такого грізного ускладнення, як пневмонія. Наприклад, якщо у США серед 12 млн. пацієнтів на ХОЗЛ 8 млн. отримують ІКС, то зменшення кількості госпіталізацій внаслідок загострень захворювання складає 80 000, а частота госпіталізацій з приводу пневмонії зростає до 160 000 випадків. Якщо ж призначати ІКС лише хворим із еозинофілією крові понад 4 % (а це лише 2 млн. пацієнтів), то кількість тяжких загострень ХОЗЛ знизиться на 100 000, а частота пневмоній зростає значно менше — на 40 000 випадків. Отже, персоніфікований підхід до призначення базисної терапії з урахуванням фенотипу захворювання і біологічних маркерів здатний не лише поліпшити ефективність лікування кожного окремого випадку, але й суттєво зменшити навантаження на систему охорони здоров'я.

Взагалі, питання застосування протизапальних засобів для попередження загострень ХОЗЛ є надзвичайно актуальним. Саме цій темі була присвячена доповідь одного із провідних фахівців світової пульмонології професора Марка Міравітліса (Marc Miravittles) із Іспанії. Зокрема він зупинився на сучасних даних щодо ефективності ІКС, рофлуміласту, біологічних препаратів на основі моноклональних антитіл, а також зосередив увагу на протизапальних ефектах муколітиків (ердостейн) та антибіотиків (макроліди). Відомий багатьма публікаціями за темою антибактеріальної терапії при загостреннях ХОЗЛ,

доповідач поділився власним позитивним досвідом профілактичного використання азитроміцину серед пацієнтів клінічної групи D із частими інфекційними загостреннями. Крім того, він нагадав результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження COLUMBUS, проведеного у Нідерландах, яке довело, що призначення азитроміцину у дозі 500 мг тричі на тиждень у пацієнтів із 3 та більше загостреннями ХОЗЛ на рік, достовірно зменшує кількість загострень, не збільшуючи водночас частоту небажаних явищ [4]. Однією із потенційно ефективних тактик є використання інгаляційних антибіотиків, зокрема колістину, для попередження інфекційних загострень ХОЗЛ.

Яскравою подією, навіть родзинкою, конференції став виступ чотирьох фахівців-пульмонологів Східної Європи, проведений у формі спарингу, або баттлу. Задачею доктора Клаудія Тома (Claudia Toma) з Румунії було науково обґрунтувати необхідність призначення системних кортикостероїдів пацієнтам із загостреннями ХОЗЛ. Їй опонував доктор Сергій Авдєєв з Росії, який узагальнив наукові спостереження щодо ризиків і ускладнень системної терапії кортикостероїдами. Інша пара вчених, доктор Володимир Кобліжек (Vladimir Koblizek) з Чехії та доктор Матеуш Харландер (Matevž Harlander) із Словенії, блискуче диспутували з питання доцільності призначення таким хворим антибіотиків, торкнувшись багатьох аспектів цієї складної проблеми, включаючи навіть найсучаснішу концепцію легеневого мікробіому.

Безумовно, обговорення лікування пацієнтів із ХОЗЛ не було б повним без визначення місця нефармакологічних методів профілактики і лікування цього захворювання. Велику зацікавленість аудиторії викликала доповідь доктора Ірени Сарк (Irena Sark) із Словенії. Доповідач повідомила, що з економічної точки зору найбільш виправданою стратегією зменшення частоти загострень ХОЗЛ є щорічна імунізація від грипу, а також профілактичне використання пневмококової вакцини. Сьогодні не викликає сумнівів доцільність припинення паління

шляхом застосування як фармакологічних, так і психофізіологічних методик, а також використання фізичної реабілітації хворих. Важливою ланкою надання невідкладної допомоги є також розробка і впровадження в практику індивідуальних планів дій для пацієнтів. Втім, питання нефармакологічного менеджменту ХОЗЛ потребують подальшого вивчення та систематизації накопичених даних.

Наприкінці конференції доктор Марія Вукоя (Marija Vukoja) з Сербії у чудовому стилі зупинилась на проблемі впливу інгаляційної техніки і вибору доставкових пристроїв на частоту виникнення і перебіг загострень ХОЗЛ.

Підводячи підсумок проведеного заходу співголови конференції доктор Сара Ярвіс та Аршанг Валіпур ще раз підкреслили, що ХОЗЛ належить до найважливіших медичних проблем сучасності. Найбільш значущою клінічною подією у перебігу захворювання є загострення ХОЗЛ, яке суттєво погіршує прогноз та якість життя хворих, наносячи непоправних економічних збитків суспільству. Основою базисної терапії, яка призначається в тому числі для зменшення частоти таких загострень, є сьогодні подвійні бронхолітики, що містять холінолітик і адrenomіметик тривалої дії в одному інгаляційному пристрої. Серед препаратів цієї групи можна виділити комбінацію тіотропію з олодатеролом, яка доставляється одним з найбільш інноваційних індивідуальних інгаляторів Респімат. Що ж до ІКС, то вони мають обмежене використання у пацієнтів із ХОЗЛ. Їх необхідно призначати лише пацієнтам з певними клініко-біологічними ознаками, серед яких провідне місце належить вмісту еозинофілів у периферичній крові хворих. Лікування загострень ХОЗЛ, особливо більш тяжкого їх варіанту, вимагає раціонального вибору антибіотиків та/або системних кортикостероїдів за показаннями. Ведення пацієнта із ХОЗЛ на сучасному етапі потребує проведення профілактичних заходів на індивідуальному і популяційному рівнях, а також підвищення медичної грамотності хворого і збільшення прихильності до базисної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Calverley P, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *The Lancet*. 2018;6(5):337–344.
2. Lipson D, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *A N Engl J Med*. 2018;378(18):1671–1680.
3. Papi A, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10125):1076–1084.
4. Uzun S, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014;2(5):361–368.

REFERENCES

1. Calverley P, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *The Lancet*. 2018;6(5):337–344.
2. Lipson D, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *A N Engl J Med*. 2018;378(18):1671–1680.
3. Papi A, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10125):1076–1084.
4. Uzun S, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014;2(5):361–368.