

І. А. Ільюк, С. І. Лещенко СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ В РОЗВИТКУ ЗНАТЬ ПРО ХОЗЛ ТА ПІДХОДІВ ДО ЇХ ЛІКУВАННЯ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ РЕСПІРАТОРНОГО ФОРУМА ЕКСПЕРТІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА СХІДНОЇ ЄВРОПИ)

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем. На ХОЗЛ страждають приблизно 251 мільйонів осіб [18]. За прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), до 2020 року ХОЗЛ стане не тільки однією з найбільш поширених хвороб, але увійде до числа основних причин смертності і займатиме третє місце серед всіх причин смертності. Тому особливого значення набуває вдосконалення методів та підходів лікування ХОЗЛ, лікування яке може полегшити симптоми, покращити якість життя пацієнта та зменшити ризик смерті [19].

22–23 листопада 2019 р. відбулось зібрання експертів країн центральної та східної Європи: «Лікування ХОЗЛ: розуміння бар'єрів для змін», організована і проведена за підтримки фармацевтичної компанії Boehringer Ingelheim. Понад 160 регіональних та місцевих фахівців взяли участь у форумі.

Конференцію розпочала доктор Марія Вукоя (Dr. Marija Vukoja, MD, PhD, The Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina Sremska Kamenica School of Medicine, University of Novi Sad, Serbia). Вона розповіла про проблему впливу інгаляційної техніки і вибору доставкових пристроїв на частоту виникнення і перебіг загострень ХОЗЛ. Правильне використання інгалятора надто важливо. Помилки в техніці застосування інгалятора можуть викликати ненавмисне неналежне ведення пацієнта, що може призвести до поганого контролю симптомів, погіршення якості життя та ще вищого рівня смертності [1, 2, 4, 6, 15].

Компанія Boehringer Ingelheim нещодавно розробила інгаляторний пристрій нового покоління Респіма[®] для багаторазового застосування[#], який ґрунтується на особливостях вже відомого інгалятора Респіма[®]. Доктор Гергелі Лупковіч (Dr. Gergely Lupkovics), пульмонолог з Угорщини, відмітив, що однією з ключових цілей розробки концепції Респіма[®] було відмовитися від використання в інгаляторах озоноруйнуючих хімікатів. Респіма[®] для багаторазового застосування[#], який ґрунтується на особливостях вже відомого інгалятора Респіма[®]. Крім того, хворі на ХОЗЛ часто мають труднощі у використанні інгалятора, а також з самим досвідом інгаляції, що впливає на ефективність їх лікування [2, 15, 19]. Тому автори концепції Respima[®] хотіли вдосконалити роботу

[#]Коментар редакції: В Україні на даний час має державну реєстрацію лише інгалятор Респіма[®], який призначений для використання тільки з одним картриджем із ліками.

пристрою, зменшити інспіраторні зусилля, необхідні пацієнту для прийому ліків, оптимізувати доставку ліків до легень. Доповідач підкреслив, що такий інгалятор може бути корисним в застосуванні для пацієнтів, які можуть мати труднощі з поводженням з предметами.

Доктор Рафаель Крампе (Dr. Raphael Krampe, Germany), керівник проекту Boehringer Ingelheim, розповів про вдосконалення пристрою інгалятора наступного покоління Респіма[®]. На пристрої було зроблено кілька оновлень. Одне з них — це адаптований індикатор дози, який тепер використовує кольоровий та цифровий дисплей для інформування пацієнта про те, що їх ліки закінчуються та їм потрібно замінити картридж [16, 17]. Конструкція пристрою також була вдосконалена для спрощення використання — це особливо важливо для пацієнтів літнього віку, які можуть мати труднощі з поводженням з предметами [16, 17]. Важливо, що ключова функціональність пристрою зберігається. Але нашим найважливішим нововведенням є те, що ми значно зменшили його вплив на навколишнє середовище [9]. Пацієнти тепер можуть багаторазово використовувати інгалятор Респіма[®] з 6 картриджами для повторного заправлення [7], що значно зменшує медичні відходи та вартість інгаляційної терапії [9].

Відомо, що саме задишка, як основна причина обмеження фізичної активності і прогресуючого погіршення якості життя при ХОЗЛ, є прогностично важливим симптомом. Тому цілі терапії ХОЗЛ – зменшення симптомів і зниження ризику загострень. В своєму докладі професор, доктор мед. наук Міхаель Тамм, завідувач відділення пульмонології Університетської клініки м. Базель, Швейцарія, продемонстрував аналіз трьох клінічних досліджень UPLIFT, VIVACITO, OTIVACTO. Первинною кінцевою точкою дослідження UPLIFT була оцінка впливу тривалої підтримуючої терапії тіотропія на показник щорічного зниження ОФВ₁, вторинними кінцевими точками — вплив лікування на параметри якості життя, частоту загострень і летальність хворих на ХОЗЛ [5].

Аналізуючи результати дослідження VIVACITO, Міхаель Тамм відмітив, що фіксована комбінація двох бронхолітиків тривалої дії тіотропій/олодатерол, зберігаючи переваги тіотропію щодо впливу на прогноз захворювання, значно перевершує монотерапію тіотропієм за впливом на бронхіальну обструкцію, гіперінфляцію легень, задишку і якість життя у хворих на ХОЗЛ. Інгаляційний пристрій Респіма[®] забезпечує високу легеневу депозицію незалежно від тяжкості бронхіальної обструкції [11].

Міхаель Тамм повідомив, що результати OTIVACTO наглядного дослідження реальної клінічної практики в

країнах ЄС за участю 7443 пацієнтів з ХОЗЛ, що отримували терапію препаратом тіотропій/олодатерол, були представлені в 2018 році на Міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства (ERS) у Парижі компанією Boehringer Ingelheim. У дослідженні OTIVASTO пацієнти проходили анкетування за допомогою опитувальника PF-10 на початку і кінці 6-тижневого періоду дослідження для оцінки їх здатності до різної фізичної активності. Загальний стан пацієнтів оцінювався лікуючим лікарем з використанням 8-бальної шкали. В кінці дослідження у 83,3 % пацієнтів загальний стан було оцінено як «від хорошого до відмінного», тоді як на початку дослідження таку оцінку отримали лише 31,9 % пацієнтів [8].

Міхаель Тамм наголосив, що лікарю не слід забувати про стани, які клінічно проявляються задишкою, а саме гіперінфляцію легень, легенеvu гіпертензію, бронхіальну карциному, бронхоектази, наявність коморбідної патології та рекомендував алгоритм дій лікаря в плані диференційного діагнозу при наявності у хворого задишки.

Продовжив тему ведення пацієнтів із ХОЗЛ із задишкою професор Орен Фрухтер, керівник клініки бронхоскопії і інвазивної пульмонології Медичного центру Рабін, лікарня Бейлінсон університету Тель-Авів, Ізраїль. Він підкреслив, що для оцінки симптомів ХОЗЛ був використаний ряд шкал, які не корелюють з показниками зовнішнього дихання та мають погану кореляцію між собою. Наприклад, оціночний тест ХОЗЛ (шкала CAT) не має кореляції з показником ОФV₁ між шкалами CAT та модифікованою шкалою задишки Медичної Дослідницької Ради (mMRC) існують невідповідності, шкали CAT та анкети Святого Георгія (SGRQ) мають поганий кореляційний зв'язок. Доповідач звернув увагу присутніх на результати досліджень OTEMTO, які глибоко вивчали ефективність комбінації тіотропій/олодатерол порівняно з тіотропієм. Оцінки проводилися з використанням шкали mMRC та транзитного індексу задишки (TDI), щоб розрізнити пацієнтів з низькими або високими ризиками. Дослідники також прагнули зрозуміти взаємозв'язок між вихідною вагою симптомів і базовою функцією легень при прогнозуванні відповіді анкети SGRQ. Аналіз підтвердив, що у пацієнтів з ХОЗЛ з більш тяжкою задишкою на початку дослідження, виміряної з використанням шкали mMRC, була більш виражена відповідь на тіотропій/олодатерол в порівнянні з одним тіотропієм як у загальному балі SGRQ, так і по частоті респондерів SGRQ [14].

Відомо, що помилки в техніці застосування інгалятора пацієнтом із ХОЗЛ можуть призвести до поганого контролю симптомів, погіршення якості життя. Професор Омар Усмани (Omar Usmani), старший викладач клініки Національного інституту серця і легень Імперського коледжу Лондона, зупинився на проблемі інгаляційної техніки у хворих з бронхообструктивним синдромом. В своїй доповіді він навів приклад дослідження CRITICAL Inhaler, яке вивчало зв'язок між помилками в інгаляційній техніці і наслідками астми. Конкретні помилки в застосуванні інгалятора були визначені як критичні помилки, про що свідчать частота і зв'язок з наслідками

астми. Лікування астми повинно бути направлене на навчання техніці застосування інгалятора, щоб зменшити кількість критичних помилок [3]. Професор Омар Усмани підкреслив, що самий дорогий інгалятор той, який неправильно застосовується.

Доцільність припинення паління шляхом застосування психофізіологічних методик, використання фізичної реабілітації хворих не викликає сумнівів у лікарів сьогодні. В своїй доповіді Юрій Сорлі, доктор Університетської клініки пульмонології та алергології міста Гольник, Словенія, підкреслив важливість впровадження індивідуальних планів фізичної реабілітації хворих на ХОЗЛ. Доповідач звернув увагу аудиторії, що 15-хвилинні прогулянки в день знижують смертність, регулярні фізичні вправи знижують депресію у таких пацієнтів.

Іван Копитович, керівник відділу розладів сну Інституту пульмонологічних захворювань, Войоводіна, Сербія, виділив необхідність врахування фенотипічних особливостей хворого при лікуванні загострення ХОЗЛ. Доповідач зупинився на дослідженні FLAME, в якому проспективно вивчався зв'язок між кількістю еозинофілів в крові і наслідками загострення. Як в підгрупі пацієнтів з вмістом еозинофілів в крові нижче 2 %, так і в підгрупі пацієнтів з кількістю еозинофілів 2 % і вище частота помірних або тяжких загострень і всіх загострень була значно нижче в групі індакатерол-глікопіроній, ніж в групі сальметерол-флутиказон — знахідка, яка передбачає, що режим LABA-LAMA більш ефективний у зниженні частоти загострень, ніж режим інгаляції LABA-ICS в обох підгрупах хворих. Тому, за GOLD 2019, найкращою фармакологічною стратегією зменшення частоти загострень є базисна терапія із застосуванням комбінованих інгаляційних бронхолітиків LAMA/LABA [10]. Іван Копитович підкреслив показання до використання інгаляційних кортикостероїдів в комбінації з бронхолітиками у хворих на ХОЗЛ згідно результатів дослідження SUNSET: за наявності перехресту із бронхіальною астмою або еозинофілією крові понад 300 клітин/мкл [12].

Член-кореспондент РАН, головний пульмонолог МОЗ РФ С. М. Авдеев навів результати дослідження POPE, де вивчалися фенотипи хворих на ХОЗЛ [13]. Також доктор Авдеев зупинився на проблемі необґрунтованого призначення глюкокортикоїдів. Так у Росії 33 % хворих на ХОЗЛ групи В необґрунтовано отримують інгаляційні кортикостероїди. Тривале використання глюкокортикоїдів пов'язано з невеликим, але важливим ризиком розвитку пневмонії та інших побічних ефектів. Альтернативою комбінації LABA/ICS для запобігання загострень ХОЗЛ у пацієнтів із загостренням в анамнезі є подвійний режим терапії бронходилататорами LABA і LAMA.

Підбиваючи підсумки конференції професор Омар Усмани та доктор Сергій Авдеев наголосили, що ХОЗЛ залишається важливою проблемою. Профілактика загострень є ключовою метою в лікуванні ХОЗЛ. Сучасний підхід до лікування потребує обов'язкового врахування фенотипічних особливостей хворого. Найкращою фармакологічною стратегією за GOLD 2019 до зменшення частоти загострень є базисна терапія із застосуванням комбінованих інгаляційних бронхолітиків LAMA/LABA.

Серед препаратів цієї групи можна виділити комбінацію тіотропію з олодатеролом, яка доставляється інноваційним індивідуальним інгалятором Респіма[®]. Інгаляційні кортикостероїди в комбінації з бронхолітиками у хворих на ХОЗЛ призначають лише за наявності перехресту із бронхіальною астмою або еозинофілією крові понад 300 клітин/мкл. Практичним лікарям не слід забувати про нефармакологічні методи профілактики і лікування цього захворювання, а саме: щорічну імунізація від грипу, профілактичне застосування пневмококової вакцини, припинення паління із використанням фармако-

логічних та психофізіологічних методик, фізичну реабілітацію хворих. Яскравою подією конференції була презентація нового інноваційного інгалятора Респіма[®], який можна повторно використовувати, що розроблений для полегшення застосування та може бути корисним для всіх пацієнтів, особливо тих, хто має супутні захворювання, такі як артрит або осіб з обмеженою рухливістю руки. Вдосконалені функції Респіма[®], що використовуються повторно, поєднуються із зручною для пацієнта експлуатацією та меншим впливом на навколишнє середовище.

ЛІТЕРАТУРА

- Bonini M, Usmani OS. The importance of inhaler devices in the treatment of COPD. *COPD Research and Practice*. 2015;1:9.
- Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008;63(9):831–838.
- Price DB, Roman-Rodriguez M, McQueen RB, et al. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(4):1071–1081.
- Halpin DG, Quint JK. The WISDOM of inhaled corticosteroids in COPD. *Thorax* 2014;69(12):1071–1072.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9696):1171–1178.
- Dekhuijzen P, et al. Patients perspectives and preferences in the choice of inhalers: the case for Respimat[®] or HandiHaler[®]. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1561–1572.
- Dhand R, et al. Improving reusability and maintaining performance: Human factor and aerosol performance studies evaluating Respimat inhaler. *Int. J. COPD*. 2019.
- Blair HB. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD Drugs. 2019;79:1365.
- Hansel M, et al. Reduced environmental impact of a reusable soft mist inhaler. Poster presented at European Respiratory Society International Congress. September 15–19. 2018.
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med*. 2016;374(1):2222–2234.
- Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;32:53–59.
- Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018;198(3):329–339.
- Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *European Respiratory Journal*. 2017;49:1601.
- Martinez FJ, Abrahams RA, Ferguson GT, et al. Effects of baseline symptom burden on treatment response in COPD [published online January 4, 2019]. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. DOI: 10.2147/COPD.S179912.
- Molimard M, Colthorpe P. Inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease: insights from patients and healthcare practitioners. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2015;28(3):219–228.
- Spiolto[®] Respimat[®]. Summary of Product Characteristics. 2018;46.
- Watchtel H, et al. Reusable soft mist inhaler: maintaining aerosol performance. Poster presented at the European Respiratory Society International Congress. September 15–19. 2018.
- World Health Organisation. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Burden of COPD. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html> Accessed November 2019

REFERENCES

- Bonini M, Usmani OS. The importance of inhaler devices in the treatment of COPD. *COPD Research and Practice*. 2015;1:9.
- Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008;63(9):831–838.
- Price DB, Roman-Rodriguez M, McQueen RB, et al. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(4):1071–1081.
- Halpin DG, Quint JK. The WISDOM of inhaled corticosteroids in COPD. *Thorax* 2014;69(12):1071–1072.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9696):1171–1178.
- Dekhuijzen P, et al. Patients perspectives and preferences in the choice of inhalers: the case for Respimat[®] or HandiHaler[®]. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1561–1572.
- Dhand R, et al. Improving reusability and maintaining performance: Human factor and aerosol performance studies evaluating Respimat inhaler. *Int. J. COPD*. 2019.
- Blair HB. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD Drugs. 2019;79:1365.
- Hansel M, et al. Reduced environmental impact of a reusable soft mist inhaler. Poster presented at European Respiratory Society International Congress. September 15–19. 2018.
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med*. 2016;374(1):2222–2234.
- Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;32:53–59.
- Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018;198(3):329–339.
- Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *European Respiratory Journal*. 2017;49:1601.
- Martinez FJ, Abrahams RA, Ferguson GT, et al. Effects of baseline symptom burden on treatment response in COPD [published online January 4, 2019]. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. DOI: 10.2147/COPD.S179912.
- Molimard M, Colthorpe P. Inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease: insights from patients and healthcare practitioners. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2015;28(3):219–228.
- Spiolto[®] Respimat[®]. Summary of Product Characteristics. 2018;46.
- Watchtel H, et al. Reusable soft mist inhaler: maintaining aerosol performance. Poster presented at the European Respiratory Society International Congress. September 15–19. 2018.
- World Health Organisation. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Burden of COPD. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html> Accessed November 2019