К. Ю. Гашинова

ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ПОГЛЯД У МАЙБУТНЄ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — патологія, що за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) посідає третє місце в структурі чинників смерті. Згідно даних, опублікованих на офіційному сайті ВООЗ, у 2016 році було зафіксовано 251 000 000 випадків ХОЗЛ, а у 2015 році — 3 170 000 смертей вид цього захворювання, що складає п'ять відсотків всіх смертей у світі. Більше 90 % летальних випадків при ХОЗЛ відбувається в країнах з низьким і середнім рівнем доходу [1–3].

Особливої уваги потребують питання діагностики загострень ХОЗЛ, оскільки пацієнти зазвичай не звертаються за медичною допомогою з приводу більшості погіршень стану легкого перебігу і не отримують базисну терапію. Проте, хворі навіть з легкими загостреннями можуть мати несприятливий прогноз [3-8].

Згідно даних глобальних досліджень, до 77 % пацієнтів з ХОЗЛ мають принаймні одне загострення протягом 3 років. Відомо, що пацієнти з частими загостреннями мають більш тяжкий перебіг захворювання, і, як наслідок, більшу виразність симптомів та гірший рівень якості життя. Слід зазначити, що високий ризик загострень існує і у пацієнтів навіть з легкім ступенем бронхіальної обструкції. При тому, повторні погіршення стану пов'язані зі смертністю, що підвищується відповідно до частоти загострень. Найпотужніший предиктор гіршого перебігу ХОЗЛ у майбутньому — це кількість загострень у попередньому році [3–8].

А чи завжди пацієнти, які зараз не мають загострень, не матимуть їх і в майбутньому? Дані дослідження HERA, що булі представлені на Конгресі Європейського респіраторного товариства у 2020 році, надали новий погляд на це питання. Ризик загострень у майбутньому вивчали у хворих з ХОЗЛ з Німеччини (n = 270723) та Швеції (n = 27178). Виявилося, що навіть серед пацієнтів, які не мали загострень у минулому, у двох із трьох відбувалися загострення упродовж наступних трьох років [9]. Також, згідно даних цього дослідження, 35 % пацієнтів до госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ не застосовували інгаляційні кортикостероїди (ІКС), β_2-агоністи тривалої дії (БАТД) чи М-холіноблокатори тривалої дії (МХТД) в якості базисної терапії. І навіть після виписки, 38 % не отримували базисного лікування ХОЗЛ. Отже, не виявилося сюрпризом, що при такому підході повторна госпіталізація через друге важке загострення відбулася у 24 % пацієнтів, а 23 % хворих померли протягом першого року після госпіталізації. Таким чином, отримані дані дозволили зробити висновок, що після госпіталізації з приводу першого важкого загострення ХОЗЛ багато пацієнтів не отримують лікування за чинними рекомендаціями. Ризик смертності, як від усіх причин, так і від ХОЗЛ, зростає із кожною наступною повторною госпіталізацією [10].

В останні роки набуває поширення новий підхід до лікування ХОЗЛ, спрямований на застосування персоналізованої медицини до кожної людини для поліпшення результатів терапевтичного втручання [11, 12]. Виявлення ознак, що піддаються лікуванню, так званих "treatable traits", — це нова парадигма ведення хворих, запропонована для лікування людей із захворюваннями дихальних шляхів. Згідно такого підходу, спочатку у пацієнтів із захворюванням дихальної системи ретельно збирають скарги, анамнез захворювання та життя (професійний вплив, сімейний анамнез, респіраторні захворювання в ранньому віці та виявлення факторів ризику захворювань дихальних шляхів); проводять загальне клінічне обстеження, виконують спірометрію та досліджують рівень запальних біомаркерів, включаючи фракцію оксиду азоту, що видихається (FeNO), та рівень еозинофілів крові. Отримані результати допомагають визначити тяжкість перебігу захворювання та подальшу тактику ведення хворого [11–13]. Отже, відповідно до нової парадигми, при ХОЗЛ вкрай важливо запобігати загостренням, орієнтуючись на «вилікувані ознаки», а не лікувати загострення лише тоді, коли вони виникають [14, 15]. Основні моменти щодо персоніфікованого вибору та перегляду терапії ХОЗЛ зазначені в останній редакції Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020) та в національній Адаптованій клінічній настанові, заснованій на доказах [3, 16].

При початковому виборі препаратів для базисної терапії ХОЗЛ необхідно оцінювати ряд факторів: характер та виразність симптомів, наявність та тяжкість загострень за минулий рік, супутні захворювання. Практично всім категоріям хворих на ХОЗЛ варто призначати бронхолітики тривалої дії, котрі перш за все рекомендовані для контролю симптомів. БАТД і МХТД покращують $ОФВ_1$ та стан здоров'я, зменшують задишку, а МХТД також застосовуються для профілактики загострень. Поєднання БАТД/МХТД ефективніше за монотерапію стосовно впливу на $ОФВ_1$ та симптоми. ІКС рекомендовані для лікування пацієнтів із загостреннями в анамнезі, незважаючи на терапію бронхолітиками тривалої дії. ІКС пригнічують запальні реакції, проте монотерапія цими препаратами не повинна призначатися ні в якому разі [3, 16, 17]. Комбінація ІКС/БАТД більш ефективна, ніж окремі компоненти в поліпшенні функції легень, самопочуття, зниження частоти загострень у пацієнтів від помірного до вкрай тяжкого ХОЗЛ і з загостреннями

© Гашинова К. Ю., 2020
www.search.crossref.org
DOI: 10.31215/2306-4927-2020-110-4-33-35

в анамнезі (рівень доказовості А). Також комбінація ІКС/БАТД ефективніша за БАТД/МХТД (або монотерапію бронхолітиками) у зменшенні загострень у пацієнтів із підвищеною кількістю еозинофілів у крові (якщо рівень еозинофілів крові ≥100 у мкл). Проте відповідно до опанованих даних останніх досліджень, комбінація ІКС/БАТД/МХТД є найефективнішою в попередженні загострень, покращенні ОФВ$_1$, симптомів та самопочуття у пацієнтів з частими загостреннями та тяжким перебігом захворювання [3, 16].

Ключовою зміною в GOLD, починаючі з 2019 року, щодо факторів, які треба врахувати, обираючи для стартової терапії ХОЗЛ препарати, що містять ІКС, є вказівки щодо обов'язкової оцінки початкового рівня еозинофілів крові (рис. 1). Кількість еозинофілів у крові при ХОЗЛ — це важливий біомаркер зростання ризику появи загострень та важливий критерій вибору подальшої терапії. Згідно з рекомендаціями GOLD, 2020 для пацієнтів з двома і більше помірними загостреннями або однією госпіталізацією за минулий рік через загострення ХОЗЛ рекомендовано призначення ІКС/БАТД, якщо рівень еозинофілів крові ≥100 клітин в мкл. Ефекти ІКС більш виражені у пацієнтів з частими та/або важкими загостреннями. Якщо у пацієнтів, які отримують ІКС/БАТД, загострення розвивається і в подальшому, необхідна ескалація базисної терапії до потрійної шляхом додавання МХТД. В якості альтернативи, лікування може бути переключене на БАТД/МХТД, якщо реакція на лікування ІКС була недостатньою, або внаслідок побічних ефектів ІКС [3, 16].

Такі рекомендації базуються на результатах низки робіт, що були опановані нещодавно. Вплив терапії ІКС/БАТД на річну частоту загострень ХОЗЛ вивчали у дослідженні INCONTROL-1, де були підтверджені дані кількох попередніх звітів щодо зниження частоти загострень (особливо у курців), покращення функції легень та стану здоров'я при застосуванні ІКС/БАТД (будесонід/формотерол) порівняно з монотерапією БАТД, при різному рівні еозинофілів. Значного ефекту в групі лікування будесонід/формотерол досягнуто починаючи з мінімальної кількості еозинофілів $0{,}10\times10^9$ клітин/л і вище [18].

У пацієнтів від середнього до дуже тяжкого ХОЗЛ із загостренням за попередній рік потрійна терапія будесонід/глікопіроній/формотерол у дозах 320/14,4/10 мкг та 160/14,4/10 мкг знизила частоту помірного/тяжкого загострення порівняно з МХТД/БАТД та ІКС/БАТД у пацієнтів із рівнем EOS ≥100 клітин на мкл. Перевага потрійної комбінації зростала із збільшенням кількості еозинофілів, а найбільший ефект лікування спостерігався у підгрупі пацієнтів з вихідним рівнем еозинофілів 300 клітин на мкл [15].

Окремої уваги потребує питання відміни ІКС у пацієнтів з ХОЗЛ. Ця проблема вивчалася у ряді досліджень, дані яких були враховані в останніх міжнародних рекомендаціях щодо лікування хворих на ХОЗЛ. Так, дослідження OPTIMO показало, що відміна ІКС може бути безпечною у пацієнтів з ХОЗЛ з низьким ризиком загострень. Однак, ці пацієнти повинні продовжувати застосовувати терапію бронходилататором тривалої дії [19]. Загальні дані дослідження WISDOM у пацієнтів з тяжким/дуже тяжким ХОЗЛ без врахування рівня еозинофілів продемонстрували, що поступова відміна ІКС протягом 3-х місяців не була пов'язана з підвищеним ризиком загострень, хоча відміна ІКС була пов'язана зі значним зниженням функції легень. При тому показники функції легень у таких пацієнтів після загострення не досягали рівнів до загострення. При post-hoc аналізі результатів дослідження WISDOM доведено, що відміна ІКС статистично значимо підвищує частоту загострень у пацієнтів з ХОЗЛ з кількістю еозинофілів в крові ≥ 2 %. Встановлено, що серед 2420 учасників 31 % мали рівень еозинофілів ≥ 300 клітин у мкл. Показано що при відміні ІКС ризик помірного або важкого загострення зростає із збільшенням кількості еозинофілів ≥ 3% або ≥ 300 клітин у мкл, та ще більше зростає у пацієнтів з історією двох або більше загострень на рік при ≥ 400 еозинофілів у мкл. Зниження ОФВ$_1$ при відміні ІКС було відзначено у пацієнтів із двома або більше щорічними загостреннями та рівнем еозинофілів ≥ 300 кл/мкл [20].

Отже, враховуючи отримані дані, у міжнародних настановах надані чіткі рекомендації щодо персоніфікованого підходу до відміні ІКС для пацієнтів з ХОЗЛ, оскільки зміна терапії без врахування вище вказаних факторів призводить до повторних загострень , а отже і прогресування захворювання. Так, у рекомендаціях Європейського Респіраторного товариства наголошено: «…Не відміняти ІКС у пацієнтів, у яких кількість еозинофілів у крові ≥ 300 клітин у мкл, з частими загостреннями або без анамнезу загострень» [21]. Рекомендації GOLD, 2020 також досить категоричні: «В будь якому випадку, у пацієнтів з рівнем еозинофілів крові ≥ 300 в мкл відміна ІКС призводить до збільшення частоти загострень ХОЗЛ» [16].

Таблиця

Фактори, що враховують на початку лікування ІКС [16]

Фактори, які слід враховувати при початку лікування ІКС в поєднанні з одним або двома бронходилататорами тривалої дії (зверніть увагу, що при скасуванні ІКС сценарій відрізняється)		
Використовувати	Розглянути використання	Не використовувати
• Історія госпіталізацій загострень ХОЗЛ [#] • > 2 помірних загострень ХОЗЛ на рік [#] • Еозинофіли крові > 300 клітин/мкл • Супутня астма	• 1 помірне загострення ХОЗЛ на рік [#] • Еозинофіли крові 100–300 клітин/мкл	• Повторні випадки пневмонії • Еозинофіли крові — 100 клітин/мкл • Мікобактеріальна інфекція в анамнезі

[#] не зважаючи на відповідну підтримуючу терапію бронходилататором тривалої дії;
зауважте, що еозинофіли крові слід розглядати як континуум; вказанні значення представляють приблизні значення; кількість еозинофілів, ймовірно, коливатиметься.

Однією з причин відміни ІКС може бути ризик пневмонії у пацієнтів з ХОЗЛ. Рекомендації Американського Торакального Товариства по веденню ХОЗЛ містять інформацію про те, що частота виникнення пневмонії у пацієнтів, які отримували ІКС разом з БДТД, збільшується на 26–44 випадків на 1000 пацієнтів, але одночасно відзначено, що в той же час кількість загострень ХОЗЛ зменшується на 209–285 випадків на 1000 хворих. Крім того, згідно з GOLD 2020, навіть таке збільшення частоти пневмонії у пацієнтів з ХОЗЛ не призводило до збільшення смертності [16, 22].

Таким чином, при виборі терапії ХОЗЛ для поліпшення результатів необхідно персоніфіковано підходити до кожного хворого (табл.).

Відсутність терапії, чи недооцінка тяжкості призводить до загострень захворювання, які залишаються основним рушієм прогресування ХОЗЛ. Нові рекомендації розглядають рівень еозинофілів як біомаркер зростання ризику появи загострень та важливий критерій вибору подальшої терапії. Припинення застосування ІКС значно збільшує ризик появи загострень у пацієнтів із високою кількістю еозинофілів у крові. Комбінація ІКС/БАТД ефективніше за БАТД/МХТД або монотерапію бронхолітиком у зменшенні загострень у пацієнтів із підвищеною кількістю еозинофілів у крові (якщо рівень еозинофілів крові ≥ 100 у мкл). Потрійна інгаляційна терапія ІКС/БАТД/МХТД може бути пов'язана із перевагою в зниженні смертності порівняно з монотерапією та подвійною терапією**.** Вплив на смертність найімовірніше спостерігатиметься у пацієнтів із ХОЗЛ, які мають виражену симптоматику, бронхіальну обструкцію від помірної до дуже важкої та часті або важкі загострення у анамнезі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mathers CD, Loncar D Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Medicine. 2006;28:209–224.
2. Soler-Cataluña JJ, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005;60(11):925–931.
3. Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ОЯ, та ін. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень. Укр. Пульмонол. журнал. 2020;(3):5–36.
4. Ställberg B, et al. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). Prim Care Respir J. 2014;23(1):38–45.
5. Han MK, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. Lancet Respir Med. 2017;(5):619–626.
6. Hoogendoorn M, et al. FEV_1 is a stronger mortality predictor than FVC in patients with moderate COPD and with an increased risk for cardiovascular disease. Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;(12):3183–3319.
7. Tashkin DP, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2008;359:1543–1554.
8. Hurst JR, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease N Engl J Med. 2010;363(12):1128–1138.
9. Vogelmeier CF. Risk of future exacerbations among COPD patients A real world register-based cohort study. ERS international congress abstract 2020. Available at: https://k4.ersnet.org/prod/v2/front/program/?e=259
10. Janson C, at al. Pharmacological management and risk of mortality after first COPD hospitalization (HERA study) ERS international congress abstract 2020. Available at: https://k4.ersnet.org/prod/v2/front/program/?e=259
11. Wilkinson TM, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbations of COPD: the challenge is early treatment Am J Respir Crit Care Med. 2004;(169):1298–1303.
12. Dransfield MT, et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:324–330.
13. Перцева ТА, Гашинова КЮ, Ефимова НА. Влияние курения на концентрацию оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких. Укр. Пульмонол. журнал. 2010;(3):19–21.
14. Dijk M, et al. Treatment of severe stable COPD: the multidimensional approach of treatable traits. ERJ Open Res 2020;(6):00322–2019.
15. Rabe KF, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. N Engl J Med. 2020;383:35–48.
16. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
17. Перцева ТА, Гашинова КЮ Противовоспалительная терапия при ХОБЛ: возможные пути оптимизации. Здоров'я України 2008;16(1):44–45.
18. Bafadhel M, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. Lancet Respir Med. 2018;(6):117–126.
19. Rossi A, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). Respir Res. 2014;(15):77.
20. Calverley PMA, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(9):1219–1221.
21. Chalmers JD, et al. Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A European Respiratory Society Guideline. Eur Respir J. 2020;55(6):2000351
22. Nici L, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(9):e56–e69.

REFERENCES

1. Mathers CD, Loncar D Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Medicine. 2006;28:209–224.
2. Soler-Cataluña JJ, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005;60(11):925–931.
3. Feshchenko YuI, Havrysyuk VK, Dzyublyk OYa, et al. *Adaptovana klinichna nastanova: khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen* (Adapted clinical guidelines: chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2020;(3):5–36.
4. Ställberg B, et al. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). Prim Care Respir J. 2014;23(1):38–45.
5. Han MK, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. Lancet Respir Med. 2017;(5):619–626.
6. Hoogendoorn M, et al. FEV_1 is a stronger mortality predictor than FVC in patients with moderate COPD and with an increased risk for cardiovascular disease. Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;(12):3183–3319.
7. Tashkin DP, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2008;359:1543–1554.
8. Hurst JR, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease N Engl J Med. 2010;363(12):1128–1138.
9. Vogelmeier CF. Risk of future exacerbations among COPD patients A real world register-based cohort study. ERS international congress abstract 2020. Available at: https://k4.ersnet.org/prod/v2/front/program/?e=259
10. Janson C, at al. Pharmacological management and risk of mortality after first COPD hospitalization (HERA study) ERS international congress abstract 2020. Available at: https://k4.ersnet.org/prod/v2/front/program/?e=259
11. Wilkinson TM, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbations of COPD: the challenge is early treatment Am J Respir Crit Care Med. 2004;(169):1298–1303.
12. Dransfield MT, et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:324–330.
13. Pertseva TA, Gashynova KYu, Yefimova NA. *Vliyaniye kureniya na kontsentratsiyu oksida azota v vydykhayemom vozdukhe u patsiyentov s khronicheskim obstruktivnym zabolevaniyem legkikh* (The effect of smoking on the concentration of nitric oxide in exhaled air in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 2010;(3):19–21.
14. Dijk M, et al. Treatment of severe stable COPD: the multidimensional approach of treatable traits. ERJ Open Res 2020;(6):00322–2019.
15. Rabe KF, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. N Engl J Med. 2020;383:35–48.
16. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
17. Pertseva TA, Gashynova KYu. *Protivovospalitelnaya terapiya pri KHOBL: vozmozhnyye puti optimizatsii* (Anti-inflammatory therapy in COPD: possible ways of optimization). *Zdorovya Ukrayiny* 2008;16(1):44–45.
18. Bafadhel M, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. Lancet Respir Med. 2018;(6):117–126.
19. Rossi A, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). Respir Res. 2014;(15):77.
20. Calverley PMA, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(9):1219–1221.
21. Chalmers JD, et al. Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A European Respiratory Society Guideline. Eur Respir J. 2020;55(6):2000351
22. Nici L, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(9):e56–e69.