

## М. М. Островський СТРАТЕГІЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА УСУНЕННЯ ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ

*Івано-Франківський національний медичний університет*

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. Згідно популяційних досліджень та статистичних даних на ХОЗЛ страждає від 8 до 40 % дорослого населення віком 40 років і старше (Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Хронічне обструктивне захворювання легень. Національна академія медичних наук України. 2020; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020). ХОЗЛ займає 3-тє місце в структурі причин смертності, і на сьогодні це єдине захворювання, окрім коронавірусної хвороби COVID-19, показник смертності від якого продовжує зростати, про що свідчить статистика Європейських країн, наприклад Норвегії (Mannino D. M., Kiri V, 2006; COPD, 2006).

Характерною рисою перебігу ХОЗЛ є виникнення загострень захворювання, які згідно з рекомендаціями робочих груп експертів Національної академії медичних наук України та групи GOLD визначаються як «гострий стан, що характеризується таким погіршенням респіраторних симптомів у пацієнта, яке виходить за межі денних звичайних коливань та призводить до зміни застосованої терапії».

Найбільш часто загострення респіраторних симптомів у пацієнтів із ХОЗЛ викликаються інфекційними агентами (вірусами, бактеріями, або їх поєднанням), забрудненням оточуючого середовища або невідомими факторами.

Під час пандемії COVID-19 зростає увага клініцистів до респіраторних симптомів. Кашель і прогресуюча задишка є основними проявами тяжкої коронавірусної пневмонії, як і симптомами хронічних обструктивних захворювань (Giuseppe L., Brandon M. H., 2020). Пацієнти з ХОЗЛ мають схильність до тяжкого перебігу COVID-19, тому в цей непростий період вони потребують суворого дотримання протиепідемічного режиму та ретельного контролю базисної терапії для попередження загострень і госпіталізацій.

Згідно метааналізу 7 досліджень, проведених у 2020 р. у Китаї, в різних когортах хворих на COVID-19 (загалом 1592 пацієнтів), було встановлено, що наявність ХОЗЛ асоціюється зі збільшенням ризику тяжкого перебігу COVID-19 у 5,6 рази (Guan W. et al., 2020). А згідно повідомлення Китайського центру контролю та профілактики захворювань загальний показник смертності в осіб із хронічними захворюваннями органів дихання був у 2,7 рази вищим (Zunyou Wu, McGoogan J. M., 2020).

Тому експерти GOLD офіційно визнають критичну загрозу COVID-19 для пацієнтів з ХОЗЛ і закликають пацієнтів ретельно дотримуватися протиепідемічного режиму та продовжувати раніше призначену базисну терапію для запобігання розвитку загострень і госпіталізацій у зв'язку з підвищеним ризиком смерті в разі інфікування (GOLD COVID-19 GUIDANCE). Також частина планових візитів може бути замінена телефонними консультаціями, а планові госпіталізації відкладені. Незважаючи на інформацію щодо можливого негативного впливу кортикостероїдів на імунну відповідь і перебіг COVID-19, GOLD не вбачає наукового обґрунтування для припинення інгаляційної чи системної терапії кортикостероїдами під час епідемії в пацієнтів із ХОЗЛ, якщо така терапія їм показана.

Хоча пандемія COVID-19 і внесла корективи в наше буденне життя, але постулати і догми лікування ХОЗЛ не змінилися. Модифікація способу життя та постійний прийом пацієнтом ефективної базисної терапії, яка спрямована на зменшення симптомів та прогресування хвороби є одним із найкращих інструментів зниження ризиків загострення ХОЗЛ.

При підозрі у пацієнта діагнозу ХОЗЛ для лікаря як первинної ланки, так і для спеціаліста пульмонологічного профілю зручно і чітко описаний план дій в Адаптованій клінічній настанові заснованій на доказах: «Хронічне обструктивне захворювання легень» 2020 року Національної академії наук України, яка співзвучна з GOLD 2020. Методика первинної оцінки тяжкості пацієнтів згідно класифікації ABCD залишається актуальним та практичним інструментом в руках лікаря. Важливо зазначити, що особливо в період COVID-19 спірометрія й оцінювальні шкали (Модифікована шкала Міжнародного консиліуму дослідників — мМКД, тест з оцінки ХОЗЛ — ТОХ) доступні для використання на первинній ланці й не потребують значних затрат часу. Тому в типових випадках дебюту чи загострення ХОЗЛ діагностика та підбір базисної терапії можуть і мають бути виконані на первинному рівні. В умовах епідемії COVID-19 це значно спрощує маршрут пацієнта (якщо він не потребує госпіталізації), зменшує ризик додаткових контактів й інфікування.

Правильно підібрана та вчасно призначена базисна медикаментозна терапія може значно уповільнити прогресування бронхообструкції, зменшити тяжкість і частоту загострень, запобігти розвитку ускладнень і покращити якість життя пацієнтів. Окрім того, своєчасно попереджене ускладнення зменшує ризик додаткових контактів й інфікування SARS-CoV-2, що надзвичайно важливо для пацієнтів із ХОЗЛ, зважаючи на високу смертність від COVID-19.

Початкове лікування пацієнтів з ХОЗЛ, яких віднесли

до групи А здійснюється бронходилататорами, при цьому можуть бути призначені препарати як короткої, так і тривалої дії. Пацієнти групи В отримують терапію бронходилататорами тривалої дії, бронходилататори короткої дії призначаються як препарати за потребою. Потрібно зазначити, що інгаляційні бронхолітики тривалої дії більш зручні та більш ефективні для контролю симптомів, ніж бронхолітики короткої дії.

Початкова терапія пацієнтів групи С повинна проводитися з використанням одного бронходилататора тривалої дії, стартову терапію рекомендується проводити із застосуванням тривалодіючих холінолітиків. Стартова терапія групи D розпочинається також з холінолітиків тривалої дії, а якщо пацієнт з більш тяжкою задишкою ( $\text{CAT CAT} \geq 20$ ) слід призначити лікування комбінацією тривалодіючий холінолітик/тривалодіючий бета2-агоніст. У частини пацієнтів (наприклад з кількістю еозинофілів  $\geq 300/\mu\text{L}$  та астмою в анамнезі) першим вибором може бути комбінація тривалодіючого  $\beta_2$ -агоніста /інгаляційного глюкокортикостероїда.

Не менш важливим є вибір доставкового пристрою для пацієнта. При призначенні інгалятора необхідно тренувати хворого правильній техніці їх використання для доставки ефективної дози. Вибір інгалятора залежить від навиків та можливостей пацієнта в техніці інгаляції, доступності, вартості. Хворі з ХОЗЛ можуть мати проблеми із координацією, їм може бути важко застосовувати дозований аерозольний інгалятор (ДАІ), який потребує координації вдиху та активації інгалятора. Також потрібно мінімізувати помилку при використанні сухопорошкових інгаляторів, які потребують велику кількість складних маніпуляцій, адже згідно досліджень кількість помилок при інгаляції збільшується у таких пацієнтів (Rootmensen G. N. et al, 2010). Важливо впевнитись, що техніка інгаляції правильна та перевіряти її на кожному візиті, оскільки внаслідок помилки препарат надходить в дихальні шляхи в недостатній кількості, що призводить до поганого контролю захворювання і частих загострень (Архипов В. В., 2018).

Персоніфіковане лікування та індивідуальний підхід до пацієнта — це вже є загальноприйнятим та частим принципом серед лікарів України. Вибір препарату та доставкового пристрою в рамках класу залежить від індивідуальної відповіді хворого, як в плані зменшення симптомів, так і щодо виникнення побічних ефектів, виконання техніки інгаляції, та якщо говорити відверто — доступність для пацієнта є також вагомим критерієм вибору.

Подальше ведення пацієнтів включає постійний аналіз та оцінку пацієнтів згідно вище описаних показників — відгук пацієнта на терапію в розрізі 2-х основних показників — задишка та загострення, правильність техніки інгаляції та корекції фармакотерапії або заміну доставкового пристрою при потребі.

Представник препаратів, який зарекомендував себе як надійний засіб у лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ є Формотерол Ізіхейлер, оскільки препарат має ряд позитивних характеристик. Наприклад, у порівняльних дослідженнях Формотерол Ізіхейлер було досягнуто зниження симптомів ХОЗЛ, збільшення  $\text{O}_2\text{V}_1$ , не менше ніж в оригінальному препараті формотеролу. (Haahetla T. et al., 2011).

Формотерол Ізіхейлер — єдиний в Україні мультидозовий порошковий інгалятор, що сприяє низькому рівню помилок при інгаляції та забезпечує високу прихильність до лікування у пацієнтів за рахунок його зручності у використанні (Slepchenko N. S. et al., 2017). Варто також відзначити особливу характеристику доставкового пристрою Ізіхейлер — точність дозування (Palander A. et al., 2000; Schweisfurth H. et al., 2002) та оптимальне функціонування інгалятора і стабільну доставку майже 100 % дози лікарського засобу навіть при невеликих інспіраторних потоках (28 л/хв і більше), що особливо важливо у пацієнтів з ХОЗЛ. Економічна доступність Формотерол Ізіхейлер дасть змогу лікарю призначити терапію багатьом пацієнтам та забезпечити лікування на довготривалий період. Комбінація вищеописаних властивостей Формотерол Ізіхейлер посприяє лікарю в досягненні цілей лікування ХОЗЛ, особливо в період насторожуючої відсутності динаміки смертності у бік зменшення.

Клінічна суть підходів та стратегій ведення хворих на ХОЗЛ полягає в максимальному зниженні симптомів та ризиків ХОЗЛ — попередження загострень. Загальновідомо, що саме загострення ХОЗЛ призводять до більш стрімкого зростання вентиляційної недостатності легень у хворих (Адаптована клінічна настанова лікування ХОЗЛ, 2020; GOLD, 2020). Особливо потрібно актуалізувати проблему збільшення ризику летального випадку та ускладнення при загостреннях ХОЗЛ. При детальному порівнянні аналітичних даних, ускладнення та летальні випадки при госпіталізації загострень ХОЗЛ рівнозначні ускладненням та госпіталізації інфаркту міокарду (Eriksen N., et al., 2003; Groenewegen K. H et al., 2003; Connors A. F. et al. 1996; Thom T. et al., 2006). Летальність пацієнтів, які госпіталізовані з загостреннями ХОЗЛ протягом року — 22–43 %, пацієнтів з інфарктом міокарда — 25–38 %, рівень смертності в лікарні від загострень ХОЗЛ — 8–11 %, пацієнтів з інфарктом міокарда — 8–9,4 %.

Враховуючи велику поширеність загострень ХОЗЛ, їх тяжкий перебіг, високу частоту госпіталізації, летальність, ведення таких пацієнтів повинно базуватися на вимогах Державних та міжнародних узгоджувальних документів (Адаптована клінічна настанова лікування ХОЗЛ, 2020; GOLD, 2020).

Класифікація загострень

- Легкі (лікуються лише бронхолітиками короткої дії (КДБЛ)).

- Середньої тяжкості (лікуються КДБЛ + антибіотики та/або оральні кортикостероїди).

- Тяжкі (пацієнти потребують госпіталізації в стаціонар). Вони часто асоціюються з гострою легеневою недостатністю

$\beta_2$ -агоністи короткої дії та інгаляційні глюкокортикоїди у режимі повторюваних небулайзерних інгаляцій незамінні при лікуванні загострень ХОЗЛ. Небулайзерна терапія дозволяє доставити високі терапевтичні дози препаратів у легені в дрібнодисперсному аерозолі за короткий період часу, що недоступно для інших інгаляційних форм. Хворий з інтенсивною задишкою має серйозні труднощі при використанні дозованих інгаляторів. Щоб ввести 5 мг сальбутамолу через аерозольний інгалятор потрібно більше години, а в небулізованій формі

— в середньому 10 хвилин.

На сьогодні в Україні представлені розчини сальбутамолу сульфату (в 1 мл — 1 мг сальбутамолу) в однодозових контейнерах, які призначені для небулайзерної терапії, в тому числі для лікування хворих на ХОЗЛ, один з них — препарат Небутамол. Сальбутамол — селективний бронхолітик, визнаний золотим стандартом БАКД. Бронхолітичний ефект від застосування небулізованого сальбутамолу (Небутамол) розпочинається вже на 4–5-й хвилині після інгаляції та триває 4–6 годин. Унікальність Небутамолу в доступності та удосконаленому складі допоміжних речовин. Було доведено, що наявність консервантів в розчинах для небулайзера призводять до зниження ефективності інгаляції (Beasley R. et al., 2012), тому в додаткових речовинах Небутамолу, згідно інструкції, відсутній динамічний ефект.

У хворих із діагностованою бронхообструкцією при загостренні препаратами вибору можуть бути ІКС лікарські засоби у вигляді монодозових контейнерів із діючою речовиною флютиказону пропіонат (в 1 мл розчину — 1 мг флютиказону) для застосування зі струминним небулайзером, наприклад, препарат Небуфлюзон. Флютиказону пропіонат має високу спорідненість і тривалий зв'язок із ГКС-рецепторами людини, що забезпечує потужну протизапальну дію (Bootsma G. P. et al. 1996).

Крім того, є позитивний досвід застосування інгаляційних бронхолітиків та інгаляцій Небуфлюзону для лікування загострень ХОЗЛ в умовах пульмонологічного відділення, в порівнянні з бронхолітиками та системними стероїдами. Після 10 днів лікування хворі обох груп відмічали значне покращення самопочуття: зменшилися слабкість, задишка, кашель, полегшилося відходження мокротиння, зменшилася потреба у додатковому застосуванні короткодійних  $\beta_2$ -агоністів, проте хворі у групі із застосуванням Небуфлюзону, відзначили більш швидке настання терапевтичного ефекту, а також мали вищу прихильність до лікування, в той час як хворі групи порівняння з насторогою ставилися до перорального прийому глюкокортикостероїдів і відзначили поступове полегшення стану (Коваленко С. В., 2014).

Знання та дотримання міжнародних та державних узгоджувальних документів при врахуванні особливостей українського фармацевтичного ринку зможе забезпечити якісне ведення пацієнтів з загостренням ХОЗЛ, а препарати Небутамол та Небуфлюзон можна розглядати як швидку та ефективну терапію усунення загострення ХОЗЛ.

Оксидативний стрес — найважливіша ланка патогенезу і прогресування ХОЗЛ. Активні форми кисню надхо-

дять в легені з сигаретним димом, а також утворюються безпосередньо в легенях запальними клітинами (макрофагами, лімфоцитами, нейтрофілами і огрядними клітинами). Таким чином, оксидативний стрес і запалення при ХОЗЛ — процеси, що тісно пов'язані і підсилюють один одного (Dekhuijzen P. N. R., 2004).

N-ацетилцистеїн (Інгаміст) володіє прямою і непрямою антиоксидантною активністю. Пряма антиоксидантна активність обумовлена здатністю вільних тіолових груп N-ацетилцистеїну взаємодіяти з активними формами кисню. Непряма антиоксидантна активність N-АЦ пов'язана з тим, що він грає роль попередника глутатіону. Глутатіон є ключовим фактором захисту від ендогенних і екзогенних токсичних речовин (в числі яких оксиди азоту, сірки та інші компоненти тютюнового диму), нейтралізуючи ці агенти за рахунок сульфгідрильної групи цистеїну.

Якщо розглянути N-ацетилцистеїн зі сторони доказової бази у ряді досліджень була продемонстрована здатність N-ацетилцистеїну зменшувати частоту і тривалість загострень ХОЗЛ, а також сповільнювати зниження легеневої функції при тяжкому ХОЗЛ.

Саме ін'єкційний N-ацетилцистеїн забезпечить настання ефекту від терапії ХОЗЛ, оскільки біодоступність препарату максимальна — в 10 разів більше, ніж в пероральному ацетилцистеїні (Дутов А. А., 2016), а розвиток дії препарату настає в лічені хвилини при в/в та в/м введенні і можливе забезпечення високої дози препарату, що приведе до забезпечення пневмопротекторного ефекту.

Для прикладу розглянемо дослідження, з використанням високих доз N-ацетилцистеїну (1200/день) у 123 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ протягом 10-ти днів (Zuin R et al., 2012). У групі хворих із застосуванням ацетилцистеїну було відзначено невелике, але статистично значуще поліпшення ОФВ<sub>1</sub> в порівнянні з плацебо. Також було відзначено більш швидке зниження сироваткових рівнів С-реактивного білка, причому високі дози НАС знижували рівень СРВ швидше, ніж звичайні. Рівень інтерлейкіну-8 достовірно знизився до 10-го дня терапії тільки в групі високих доз НАС. При загостренні ХОЗЛ високі дози НАС призводять до більш швидкого вирішення системної запальної реакції.

Таким чином, використання N-ацетилцистеїну (Інгаміст) дозволяє значно покращити клінічні результати лікування пацієнтів з ХОЗЛ, що супроводжується зниженням рівнів запальних маркерів у плазмі крові. Подальші дослідження, ймовірно, зможуть поглибити наші уявлення про протизапальні та антиоксидантні властивості N-ацетилцистеїну при загостреннях ХОЗЛ.