

# Нові підходи до діагностики та лікування бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень

**Ю. І. Фещенко**

ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,  
вул. Амосова, 10, м. Київ, Україна, 03680; тел.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18;  
e-mail: admin@ifp.kiev.ua

Останніми роками отримані істотно нові, важливі дані, які доповнюють, а з деяких питань змінюють наші уявлення про патогенез, діагностику і терапію бронхіальної астми (БА) і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). З активною розробкою і впровадженням у клінічну практику нових лікарських фармакологічних засобів і їх комбінацій гостро піднімається питання про раціональність їх використання з урахуванням порівняльної оцінки ефективності, безпеки і вартості в алгоритмі ведення бронхообструктивних захворювань легень. Що нового в GINA 2016 р. щодо лікування БА?

В GINA 2016 тіотропій у доставковому пристрої респімаг введений у лікування БА у підлітків віком 12 років і старше і дорослих з анамнезом загострень на четвертій і п'ятій сходинці лікування. З'явилися істотні зміни і на 5-й сходинці терапії БА.

В даний час ми наближаємось до ери персоналізованої біологічної терапії тяжких БА та ХОЗЛ, яка в клінічних дослідженнях демонструє реальний потенціал як альтернатива пероральним кортикостероїдам (КС) як в плані ефективності, так і безпеки. Вже сьогодні міжнародними угодами з ведення БА на п'ятій сходинці лікування, на основі визначення запального (еозинофільного) ендотипу захворювання, біологічні препарати омалізумаб, меполізумаб є препаратами вибору. Пероральні КС розглядають лише як засоби додаткової терапії в низьких дозах.

При цьому необхідно пам'ятати, що застосування системних КС неспецифічне та вельми обмежене в плані ефективності та сприяє розвитку патології, обумовленої системним впливом цих препаратів. В останніх дослідженнях саме у пацієнтів з тяжкою БА, які отримували пероральні КС, достовірно частіше виявляють діабет II типу, остеопороз, диспептичні розлади, катаракту тощо.

Ефективність тіотропію-респімагу при легкій, середньотяжкій і тяжкій БА обґрунтована в мультицентрових дослідженнях. У дослідженні застосування тіотропію-респімагу на додаток до інгаляційних КС (ІКС) упродовж 48 тиж у підлітків з симптоматичною астмою середнього ступеня тяжкості значно покращилась функція легень із достовірним покращенням прохідності на рівні великих і дрібних бронхів, покращився контроль

захворювання та якість життя. Тіотропій-респімаг чинив ефективну бронхолітичну дію при додаванні до низьких і середніх доз ІКС у дорослих пацієнтів з неповним контролем легкої і середньотяжкої БА. Представлені дані надають нові докази на користь застосування тіотропію-респімагу як ефективного і безпечного альтернативного бронходилататора на додаток до ІКС при неадекватно контрольованій БА. У США застосування тіотропію-респімагу постійне, 1 раз на день на додаток до підтримувальної терапії БА вже дозволено у пацієнтів 12 років і старше, у яких зберігаються симптоми при прийомі як мінімум ІКС.

Метою ведення БА є контроль симптомів і профілактика загострень при використанні мінімальної кількості фармпрепаратів. При досягненні стійкого контролю протягом 3 міс і більше рекомендується зниження дози. При зниженні дози ІКС лікування повинно бути безпечним без втрати контролю і розвитку загострень. Дослідження ефективності та безпеки зниження дози ІКС проведено у великій когорті хворих з контрольованою БА.

Умовами прийнятності популяції для зниження дози ІКС у хворих була відсутність госпіталізацій/звернень за невідкладною допомогою, відсутність прийому системних КС і низька потреба в швидкодіючих препаратах. 29,9 % досліджуваних відповідали цим критеріям. Протягом 14 міс в кілька періодів була знижена доза препаратів на один шабель зі збереженням контролю і відсутністю загострень. Таким чином, коректно виконане зниження дози ІКС при збереженні контролю є ефективним і безпечним.

Представлені також дані систематичного огляду понад 200 публікацій матеріалів рандомізованих клінічних досліджень зі стійким контролем БА, в яких застосовувалась пропонується GINA стратегія скорочення дози ІКС. При цьому не зазначено статистично значущого збільшення ризиків загострень, падіння функції легень, зростання симптомів у хворих зі скороченою дозою ІКС у порівнянні з даними пацієнтів, що приймали стабільно вищу дозу стероїдів. У цьому плані дані рандомізованих досліджень, досвід практичних лікарів підтримують і терапію БА за методологією SMART. При цьому гнучко оптимізується застосування контролюючої

терапії, що включає ІКС, як за дозуванням, так і часом прийому. А в результаті – порівняно менша ефективна доза ІКС у поєднанні зі зменшення кількості загострень захворювання. Можна зробити висновок про те, що сучасна стратегія мінімізації ефективної дози ІКС при лікуванні БА ефективна не лише в плані безпеки, а й, мабуть, вартості лікування, що важливо для наших пацієнтів.

Тяжка БА залишається викликом для практичних лікарів та науковців, спонукаючи до пошуку нестандартних підходів до її лікування. Одним із варіантів тяжкої БА є алергічна, або атопічна, астма. Така астма характеризується персистуючим Th2-типом запалення у відповідь на інгаляційні певних алергенів. У сприйнятливих осіб це призводить до синтезу специфічних IgE-антитіл. Наявність специфічного IgE в сироватці крові є головним маркером фенотипу алергічної астми. Позитивні шкірні прик-тести також підтверджують атопічну природу. При цьому фенотипі зазвичай помірно підвищений вміст еозинофілів в крові (400–1000 еозинофілів/мкл), часті випадки атопічної патології – алергічні риніти, атопічний дерматит, їх асоціація.

Причинні взаємовідносини між специфічним IgE та БА визначаються декількома факторами, серед яких поряд з атопічною сенситизацією можна визначити неалергічні фактори, в тому числі вірусні інфекції. Неалергічний фенотип БА зустрічається у 25–30 % пацієнтів. Цьому фенотипу притаманна відсутність специфічних IgE-антитіл та негативні прик-тести до загальних алергенів. Для неалергічної БА типові пізній початок, зазвичай, відсутність родинного анамнезу, більший відсоток жінок, часті хронічні риносинусити з назальними поліпами, гіперчутливістю до аспірину та тяжкий перебіг. У пацієнтів з неалергічною БА також може бути підвищений загальний IgE.

Більшість загострень при БА пов'язана з респіраторними вірусами, зокрема з риновірусами, синцитіальними вірусами або аденовірусами, або ж вірусом грипу. У деяких фенотипів БА вірус-індуковані загострення є основною проблемою, незважаючи на адекватний контроль захворювання. Первинний дефект противірусного імунного захисту при вірусній експозиції призводить до активації алергічного каскаду та розвитку загострення.

Бронхообструктивні захворювання легень є комплексними і гетерогенними. Тому персоналізований підхід особливо важливий і передбачає використання біомаркерів запалення для виділення ендотипів, тобто механізмів, які лежать в основі різних клінічних фенотипів БА (особливо тяжкої нетипової БА), ХОЗЛ, БА–ХОЗЛ-перехресного синдрому.

Так, оцінка еозинофільного запалення важлива для підтвердження діагнозу, прогнозування загострень, вибору конкретного методу лікування, моніторингу та оцінки відповіді на лікування, розробки нових терапевтичних підходів. В характеристиці біомаркеру важлива мінімальна інвазивність, простота вимірювання, відтворюваність, можливість використання в загальній медичній практиці. Таким критеріям найбільш повно відповідають дослідження клітинного і процентного вмісту

еозинофілів у периферійній крові і визначення вмісту оксиду азоту в повітрі, що видихається. Так, вміст еозинофілів у крові (2 % або більше 150 клітин/мл) добре корелює зі збільшенням (вище 3 %) вмісту цих клітин в індукованому харкотинні. Але дослідження індукованого харкотиння досить складне в методичному плані і здійснюється лише в умовах спеціалізованої медичної практики.

Апарати для визначення змісту FeNO в повітрі, що видихається, зареєстровані і вже застосовуються в Україні. Дані, отримані при цьому дослідженні, також добре корелюють з вмістом еозинофілів у мокротинні, вмістом маркера еозинофільного запалення періостинном і еозинофільною крові. Кількісні показники всіх маркерів еозинофільного запалення повинні оцінюватися в контексті проведеної терапії з використанням інгаляційних і системних КС, нових біологічних препаратів з цільовим протиеозинофільним впливом і дозозалежним ефектом.

Пошук і розробка інноваційних засобів для лікування БА сфокусовані на декількох основних групах потенційних терапевтичних мішеней – імунологічній ланці, запальному каскаді і спазмі гладеньком'язової мускулатури бронхів. Слід, щоправда, визнати, що більшість досліджуваних сьогодні нових препаратів навряд чи стануть коли-небудь широкодоступними і, швидше за все, не будуть застосовуватися як стандартне лікування. Однак є надія, що вони зможуть допомогти в лікуванні тяжкої, резистентної до стандартної терапії БА, яка не тільки інвалідизує пацієнтів, але й нерідко відбирає життя. Не зайвим буде нагадати, що частка таких пацієнтів у загальній когорті хворих БА не перевищує 10–15 %, проте на них припадає чи не 90 % всіх витрат на БА.

Найбільші успіхи сьогодні досягнуті в розробці нових лікарських засобів для лікування так званої атопічної, еозинофільної астми з перевагою Th2-типу запалення. Так, однією з найбільш перспективних терапевтичних мішеней при БА на сьогодні визнаний інтерлейкін-5 (ІЛ-5), який грає важливу роль в еозинофільному запаленні. Досить добре вивчений при БА препарат на основі моноклональних антитіл до рецепторів ІЛ-5 меполізумаб. У дослідженнях встановлено, що застосування меполізумабу при тяжкій БА призводить до зниження кількості еозинофілів у слизовій оболонці дихальних шляхів, крові, мокротинні та лаважній рідині, а також за деякими даними сприяє зменшенню кількості загострень захворювання. Омалізумаб вже кілька років введений в схему лікування БА, меполізумаб в GINA 2016 також став препаратом першого вибору для лікування тяжких форм еозинофільної БА.

Ще два препарати, що блокують рецептори ІЛ-5 – бенралізумаб і реслізумаб, – продемонстрували ефективність у лікуванні тяжкої БА в клінічних дослідженнях Іа і Ів стадій і проходять зараз ІІІ фазу клінічних випробувань.

Важливу роль у патогенезі еозинофільної БА відіграють і такі цитокіни, як ІЛ-13 та -4. Розробляється і вивчається ціла низка препаратів, що блокують ці цитокіни. Деякі з них демонструють обнадійливі результати

(алтракінцепт, дупілумаб, лебрікізумаб, тралокінумаб, анрукінзумаб, пітракінра, Amg-317). Найбільш ефективна ця група препаратів у пацієнтів з так званими Th2-асоційованими фенотипами БА, ідентифікувати які можна за допомогою біомаркера періостіна.

Дослідження останніх років дещо змінили наші погляди на ХОЗЛ. Нещодавно представлені результати багаторічного обсерваційного обстеження в трьох великих когортах тих, хто курить та хто кував у минулому, з оцінкою траєкторії падіння об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>). Результати дослідження свідчать про те, що класична траєкторія прискореного, на відміну від нормального рівня, падіння ОФВ<sub>1</sub> не є обов'язковою рисою ХОЗЛ. Показано, що в значній частині популяції хворих на ХОЗЛ захворювання розвивається на тлі низького значення ОФВ<sub>1</sub> в ранньому дитинстві з наступним нормальним, а не прискореним падінням функції легень.

Доведеними предикторами розвитку ХОЗЛ є різноманітні фактори ризику в різні періоди життя. Це базисні фактори: сімейний анамнез – ХОЗЛ, БА; генетична конституція; бронхіальна гіперреактивність; атопія; низька функція легень. Перинатальні чинники: куріння матері, прийом антибіотиків, передчасні пологи, низька вага і низька функція легень при народженні. Фактори впливу в ранньому дитинстві: респіраторні інфекції, куріння матері, побутові полютанти, ожиріння внаслідок неправильного харчування, дитяча астма. Період дорослого життя: куріння в підлітковому віці, тривалий стаж куріння, професійні шкідливості, вплив полютантів.

Вплив різноманітних факторів ризику в різні періоди життя комплексно і нелінійно призводить до падіння співвідношення ОФВ<sub>1</sub> до форсованої життєвої ємкості легень (ФЖЄЛ) – основного маркера ХОЗЛ. Однак без урахування субфенотипів хвороби (обструкція дрібних дихальних шляхів, емфізема, хронічний бронхіт) знижується точність діагностики функціональних порушень і можливість застосування цілеспрямованої персоналізованої терапії.

Нині широко обговорюється необхідність доповнення регламентуючих документів з ведення ХОЗЛ відповідно до нових даних, отриманих щодо траєкторії зміни функції легень протягом життя, фенотипів функції зовнішнього дихання, запалення, морфології легенів. Як за наявності великого і різноманітного арсеналу лікарських засобів найбільш ефективно їх використовувати і оптимізувати прогноз цього поширеного і важкого захворювання?

При застосуванні інспіраторної і експіраторної комп'ютерної томографії (КТ) легень з використанням методики параметричного реактивного картування у великій обсерваційній когорті курців, хворих на ХОЗЛ (COPD Gene дослідження, 1508 осіб), отримана можливість диференціації емфіземи і ураження дрібних дихальних шляхів, неемфізематозної затримки повітря в легенях. Ураження дрібних дихальних шляхів розвивається рано, на нульовій стадії захворювання, навіть при нормальному значенні ОФВ<sub>1</sub>, передє прискореному падінню ОФВ<sub>1</sub> на I–II стадії і розвитку емфіземи на III–IV стадіях ХОЗЛ.

Отримані результати мають не лише велике діагностичне, але й прогностичне значення, підкреслюють необхідність відмови від куріння і наполегливої терапії вже на ранніх стадіях захворювання, навіть при мінімальних симптомах і нормальному значенні ОФВ<sub>1</sub>. Потовщення стінки дихальних шляхів, бронхоектази, емфізема легень, що виявляються при КТ-дослідженні, збільшують ризик несприятливих подій, тяжких загострень, госпіталізації і смерті вже при мініфестованому ХОЗЛ, що потребує радикального втручання, комплексної фармакотерапії і реабілітації на основі персоналізованого підходу.

При БА та ХОЗЛ на симптоми захворювання, функціональний стан, фізичну активність, загальний статус здоров'я і якість життя пацієнтів істотно впливає і супутня патологія. Доведена негативна роль таких некомунікбельних хвороб, як серцево-судинні, діабет, сонне апное, які найчастіше виявляють при ХОЗЛ. При цьому є загальні фактори ризику, потенціюється системне запалення, знижується комплаєнс, відповідь на лікування, збільшується частота і тяжкість загострень, зменшується виживання пацієнтів. Лікаря загальної практики дуже важливо звертати увагу на основні ризики для пацієнта, пов'язані з коморбідністю. У цьому плані добре працюють скринінгові опитувальники, які допомагають визначити ймовірність наявності найбільш значущої супутньої патології, прискорити обстеження і лікування із залученням фахівців.

ХОЗЛ є третьою провідною причиною смерті в світі. При ХОЗЛ підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань і серцево-судинних катастроф як причини смерті, переважно в період або безпосередньо після загострення ХОЗЛ. У механізмі такої несприятливої взаємодії важливу роль відіграє вплив вірусної або бактеріальної інфекції в загостренні ХОЗЛ, загальні фактори ризику (куріння, вік), системне запалення, оксидантний стрес і зв'язок їх з розвитком судинних катастроф внаслідок артеріальної дисфункції, судинної недостатності, схильності до тромбоутворення.

Більше 50 % хворих, госпіталізованих із загостренням ХОЗЛ, мали супутні захворювання серцево-судинної системи. У дослідженнях показано, що 40 % хворих на ХОЗЛ помирають від серцево-судинних захворювань, а при легкого та середнього ступеня тяжкості захворюванні смерть настає радше через супутню патологію, аніж внаслідок дихальної недостатності. Тобто, в звітності фактично смерть при ХОЗЛ настає через інфаркт, інсульт, аритмії. При такій несприятливій статистиці виживання хворих на ХОЗЛ, тісно пов'язаним з серцево-судинною патологією, логічно звернути увагу на необхідність її своєчасного виявлення і терапії.

Для визначення ризику фатальних серцево-судинних захворювань пропонується низка оціночних шкал з даними про куріння, артеріальний тиск, рівень холестерину, вік пацієнта та іншими значущими показниками. Так, одна з прогностичних шкал включає прості оціночні тести і дає змогу оцінити ризик розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом наступних 10 років. Виявлення такого ризику націлює лікаря і пацієнта

на необхідність проведення супутньої терапії серцево-судинної патології при ХОЗЛ.

Потреба в призначенні  $\beta$ -блокаторів у пацієнтів з ХОЗЛ і супутніми захворюваннями серцево-судинної системи завжди була в полі зору клініцистів. Варто або не варто їх призначати? Отримані в останні роки дані довели, що  $\beta$ -блокатори зменшують ризик загострення ХОЗЛ. Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з ХОЗЛ особливо зростає при загостренні захворювання, що підтверджується підвищенням прогностичних маркерів ушкодження серця (тропоніну і N-terminal-мозкового натрій-уретичного пептиду) і зростанням частоти в майбутньому інфаркту міокарда. Планове призначення  $\beta$ -блокаторів при супутній ішемічній хворобі серця і застійній серцевій недостатності чинить захисну дію на серце, покращує як довгострокову, так і в період загострення захворювання виживаність хворих на ХОЗЛ.

Є досить високого ступеня доказовості дані про безпеку відносно функції легень  $\beta_2$ -агоністів, особливо селективних, у хворих на ХОЗЛ. У світлі дискусії щодо доцільності застосування  $\beta$ -блокаторів при ХОЗЛ із супутньою кардіопатологією або її ризиком дуже актуальними є дані, отримані в великому обсерваційному дослідженні COPD Gene cohort у курців або колишніх курців. Доведено, що у хворих на ХОЗЛ, ішемічну хворобу серця та хронічну серцеву недостатність застосування  $\beta$ -блокаторів було пов'язано з достовірним зниженням ризику загальної кількості і тяжких загострень ХОЗЛ. Найбільше зниження ризику загострень виявлено в групі В, для якої характерна виражена симптоматика. Ризик загострень знижувався також у хворих з низькою функцією легень, які перебувають на допоміжній киснетерапії. Відсутність такого ефекту при застосуванні блокаторів кальцію, кальцієвих каналів, інгібіторів АПФ і сартанів у досліджуваних хворих може вказувати на класоспецифічну за впливом на загострення при ХОЗЛ дію  $\beta$ -блокаторів. Ці дані є важливими у зв'язку з постійними зусиллями з пошуку нових препаратів, що зменшують ризик загострень ХОЗЛ – доведеного маркера прискореного падіння функції легень, збільшення запалення, коморбідності і зниження виживаності при ХОЗЛ.

У дослідженнях хворих з ХОЗЛ доведено високий ризик розвитку раку легень – важливої причини смерті таких пацієнтів. Передбачуваними механізмами розвитку цієї тяжкої поєданої патології є генетичні асоціації, загальні фактори ризику в зв'язку з впливом куріння і полотноантами, хронічне місцеве і системне запалення, зниження імунного контролю, неконтрольована стимуляція бронхо-альвеолярних стовбурових клітин і епігенетичні процеси.

У недавньому масштабному дослідженні скринінг раку легень з використанням низькодозової КТ в селективних популяціях курців або колишніх курців призвів до зниження смертності від раку легень щонайменше на 20 %. Для пацієнтів з ХОЗЛ запропонований скринінговий опитувальник для виявлення раку легень з оцінкою індексу маси тіла, пачко-років куріння, віку, наявності емфіземи легень при низькодозовій КТ, з оцінкою загального рахунку. Проведений кластерний аналіз на підставі

підрахунку балів виділяє пацієнтів високого або низького ризику розвитку раку легень. Пацієнти з ХОЗЛ з високим ризиком потребують особливої уваги і спеціалізованої допомоги. На жаль, на практиці зазвичай рентгенологічне дослідження при ХОЗЛ проводиться рідко, і лікарі тільки при появі кровохаркання, тобто вже при пізніх симптомах раку легень, включають його в диференційну діагностику, тоді як такий доступний скринінг раку легень зможе врятувати багато життів.

Депресивні тривожні стани зменшують прихильність до терапії при ХОЗЛ, обтяжують перебіг хвороби з наростанням задишки, падінням фізичної активності, ризиком загострень, прогресуванням системного запалення, зниженням якості життя та виживаності. Серед 1589 пацієнтів, що спостерігаються протягом 3 років, у 55 % не було депресії, 24 % – були постійно депресивними, у 14 % – почалася депресія, у 7 % пацієнтів депресія була в ремісії. Стіяка депресія частіше була у жінок і в пацієнтів з інсультом в анамнезі. Нові випадки депресії діагностували при клінічно значущому падінні якості життя пацієнтів, пов'язаному з ХОЗЛ, і наростанням задишки (за модифікованою шкалою задишки  $\geq 2$  проти 0 або 1).

Зважаючи на такий серйозний вплив депресії, коли наші зусилля у фармакотерапії ХОЗЛ можуть бути марними, доцільно використовувати скринінгову діагностичну шкалу депресії PHQ-9, призначену для застосування лікарями загальної практики з наступною, за необхідності консультацією психіатра. Наш досвід вивчення впливу депресії на ХОЗЛ показав ефективність первинного скринінгу депресії за допомогою PHQ-9 і високі результати антидепресивної терапії хворих на ХОЗЛ за допомогою препарату агомелатину, що характеризується хорошою ефективністю і безпекою саме при бронхообструктивних захворюваннях легень. Істотна динаміка досягнута в денних симптомах захворювання, і вперше показано поліпшення структури сну з появою на енцефалограмі при полісомнографічному дослідженні фаз глибокого спокійного сну на тлі поліпшення насичення крові киснем, поліпшення патерну дихання, що надзвичайно важливо для хворого з ХОЗЛ, що поєднується з депресією.

Приєднання синдрому обструктивного апное/гіпапноє сну до БА обтяжує її перебіг, несприятливо позначається на її контролі, відповіді на лікування, ускладненнях і прогнозі. Перехресний синдром (синдром обструктивного апное-гіпопноє сну + ХОЗЛ) виявляється у 14 % хворих на ХОЗЛ і в 11 % пацієнтів з обструктивним сонним апное. У загальній практиці він, однак, часто лишається нерозпізнаним. За даними діагностичної лабораторії сну, перехресний синдром підтверджується в 14–28,5 % випадків.

Обидва захворювання мають загальні фактори ризику (куріння), взаємообтяжуючі механізми (обструкція верхніх і нижніх дихальних шляхів, інтермітуюча і персистуюча гіпоксія в нічний час, оксидантний стрес і системне запалення). Несприятливі наслідки: збільшення вентиляційних порушень, газообміну, тяжкий перебіг і загострення ХОЗЛ, розвиток супутньої патології, у тому числі легеневої гіпертензії, інфаркту, інсульту, аритмії.

Наявні можливості лікування синдрому обструктивного апное-гіпноное сну в Україні за допомогою CPAP- і BiPAP-терапії дозволяють оптимізувати стан хворих, поліпшити прогноз ведення супутніх БА і ХОЗЛ.

З метою проведення якомога більш ранньої діагностики синдрому обструктивного апное-гіпноное в загальній практиці використовують прості скринінгові опитувальники з подальшим направленням до діагностичної лабораторії сну, де хворим за результатами нічної полісомнографії підтверджується діагноз, даються рекомендації з лікування. Перш за все звертається увага на наявність денної сонливості за шкалою Епфорта. Ефективно працює також шкала, що включає в себе такі прості критерії, як збільшення окружності шиї, ожиріння, хрипіння, вік старше 55 років, чоловіча стать. Діагностичне значення цих шкал верифіковане в численних когортних дослідженнях.

Наш досвід застосування комплексного обстеження із застосуванням опитувальників, полісомнографії і лікування з використанням CPAP- і BiPAP-терапії у хворих на БА, ХОЗЛ, що поєднуються з апное уві сні, показав достовірне поліпшення перебігу бронхообструктивних захворювань легень з урахуванням динаміки симптомів, функції легень, супутньої патології. Лікування супутньої патології сприяє покращенню відповіді на лікування бронхообструктивних захворювань. Але правильне повноцінне лікування саме бронхообструктивних захворювань є найважливішим. Основними препаратами в лікуванні ХОЗЛ є бронхолітики.

Підвищений інтерес до ІКС в терапії ХОЗЛ обумовлений розбіжністю її ефективності і безпеки при тривалому застосуванні. В останні роки зросло призначення ІКС у комбінації з тривалої дії  $\beta_2$ -агоністами, навіть поза межами показань, рекомендованих гайдлайнами. Так, в загальній практиці комбінація ІКС/тривалої дії  $\beta_2$ -агоністів досить часто призначається на ранніх стадіях ХОЗЛ при ОФВ<sub>1</sub> більше 50 % без анамнезу частих загострень. Разом з тим, у довготривалих дослідженнях накопичені дані про побічні ефекти такої терапії, у тому числі туберкульоз. Ризик пневмонії зростає у зв'язку зі збільшенням дози і тривалості прийому ІКС. Дослідження, які висвітлюють наслідки відміни ІКС, нечисленні, оскільки головною метою такої терапії є скорочення несприятливих подій в майбутньому.

Отримано результати досліджень застосування комбінації бронхолітиків тривалої дії –  $\beta_2$ -агоністів та холінолітиків, які можна порівняти з комбінацією ІКС з тривалої дії  $\beta_2$ -агоністами як щодо динаміки симптомів, функції легень, так і загострень у загальній популяції хворих на ХОЗЛ. Однак ми ще не маємо даних про те, яких пацієнтів, як і з якими можливими ризиками переводити з лікування ІКС + тривалої дії  $\beta_2$ -агоніст на тривалої дії  $\beta_2$ -агоніст + тривалої дії холінолітик.

З метою коректного і ефективного підходу до застосування комбінації ІКС + тривалої дії  $\beta_2$ -агоніст пропонується враховувати запальні фенотип. Доведено, що при еозинофільному запаленні досягається кращий

клінічний ефект і прогноз, менша ймовірність розвитку пневмонії і навпаки при відсутності еозинофілії.

Маркером еозинофільного запалення в дихальних шляхах є еозинофілія мокротиння. Однак це дослідження складно здійснити в загальній клінічній практиці. У той час як вміст еозинофілів в крові є неспецифічним для локалізації еозинофілів у легенях, він добре корелює з еозинофілією мокротиння. Post hoc аналіз великих багатоцентрових досліджень (INSPIRE, TRISTAN, SCO 30002 та ін.) довів валідність еозинофілії крові як предиктора відповіді на ІКС у хворих на ХОЗЛ. Персоніфікований, з урахуванням еозинофілії крові, підхід до призначення комбінованої терапії з вмістом ІКС дає змогу достовірно зменшити кількість загострень ХОЗЛ. Чим вищий вміст еозинофілів у крові, тим ефективніша ІКС-вмісна комбінація.

ІКС є сильними протизапальними засобами при ХОЗЛ. Включення їх в терапевтичний комплекс призводить до зменшення симптомів, поліпшення загального статусу здоров'я, зниження ризику загострень, у тому числі тяжких, шляхом регулюючого впливу на складні біологічні механізми. Разом з тим, у клінічних і обсерваційних дослідженнях доведено підвищення ризику пневмонії у пацієнтів, які отримували ІКС. Але, не зважаючи на цей ризик, пов'язана з пневмонією і загальна смертність не відзначалась в цій групі і знижувалась у більшості пацієнтів, включених в дослідження.

Підвищення ризику пневмонії при терапії ХОЗЛ ІКС дослідники пов'язують з високою місцевою активністю і імуносупресивною дією препаратів, поєднаною з бронхообструкцією колонізацією дихальних шляхів патогенною мікрофлорою, зниженням рівня природного захисту проти бактеріального та вірусного інфікування. Проведений post hoc аналіз декількох масштабних тривалих клінічних та епідеміологічних досліджень виявив залежність між активністю хвороби (біомаркерами запалення) і відповіддю на лікування ІКС при ХОЗЛ. Так, виявлено, що вміст еозинофілів у крові більше 2 % (еквівалент більше 3 % вмісту еозинофілів у мокротинні) є предиктором зниження ризику загострення і оптимізації функції легень.

Підвищення вмісту оксиду азоту в повітрі, що видихається, служить специфічним маркером еозинофільного запалення в дихальних шляхах. Однак при ХОЗЛ, на відміну від БА, воно є менш інформативним, зважаючи на вплив на зниження величини цього біомаркера супутнього куріння та інфекції.

Проведений метааналіз випадків пневмонії у майже 11 тис. пацієнтів з ХОЗЛ в дослідженнях дозволив зробити висновок про те, що низький рівень еозинофілів асоціюється з ризиком розвитку пневмонії. Ймовірно 2 % вміст еозинофілів у крові може служити біомаркером-предиктором деяких клінічних результатів, скорочення загострення, безпечної відміни ІКС, відповіді на системні КС. Таким чином, еозинофілія крові є не тільки позитивним біомаркером-предиктором скорочення загострень на КС-терапії, але й негативним біомаркером, що пророкує ризик пневмонії при такій терапії.

Пряме порівняльне дослідження застосування комбінації тривалої дії бронхолітиків різних груп –  $\beta_2$ -агоніста та холінолітика і ІКС та тривалої дії  $\beta_2$ -агоніста – в річному дослідженні проведене в пацієнтів з ХОЗЛ з анамнезом загострень, вираженою симптоматикою і порушенням функції зовнішнього дихання II–IV ступеня і груп переважно В і С. Тобто, у пацієнтів був високий ризик загострень, більш 50 % з них до включення в дослідження приймали ІКС. У дослідженні доведено переваги комбінації індакатерол/глікопіроній над сальметеролом/флютиказоном. Так, при застосуванні індакатеролу/глікопіронію в порівнянні з сальметеролом/флютиказоном на 17 % достовірно знизилась кількість середньої тяжкості і тяжких загострень за рік, при цьому збільшився час до першого загострення зі зниженням ризику на 16 %, більшою мірою зросла бронхіальна прохідність, якість життя пацієнтів, був більшим відсоток пацієнтів з клінічно значущим збільшенням якості життя.

Проведено порівняльний аналіз частоти загострень у підгрупах пацієнтів, у крові яких вміст еозинофілів був менше 2 % або 2 % та більше. Динаміка загострень ХОЗЛ при застосуванні комбінації бронхолітиків тривалої дії не залежала від вмісту еозинофілів у крові, і кількість їх була достовірно нижча, ніж при лікуванні ІКС/тривалої дії  $\beta_2$ -агоністом в обох підгрупах.

Можливості комбінації тривалої дії бронхолітиків вражають; проте цікаві дані і подальшого спостереження post hoc аналізу, тому що в дослідженні була спроба скасування ІКС/тривалої дії  $\beta$ -агоніста, які отримували хворі до включення в дослідження. В популяції хворих на ХОЗЛ (понад 3500 досліджуваних) показано, що 1/3 всіх пацієнтів приймають потрібну комбінацію ІКС/тривалої дії  $\beta_2$ -агоніст/тривалої дії холінолітик.

Найбільш типовий шлях передчасного, необґрунтованого і такого, що невідповідає сучасними рекомендаціям застосування потрібної комбінації, – це шлях призначення ІКС/тривалої дії  $\beta_2$ -агоніста відразу після встановлення діагнозу ХОЗЛ на будь-якій стадії його перебігу. При цьому ані тяжкість симптомів, ані функціональні показники в оцінці тяжкості обструкції не брались до уваги для обґрунтування показань до ініціальної терапії, що включала ІКС/тривалої дії  $\beta_2$ -агоніст або ІКС/тривалої дії  $\beta_2$ -агоніст/тривалої дії холінолітик. Зверталася увага тільки на наявність загострень в анамнезі.

Надмірне збільшення однієї з характеристик, зокрема анамнезу частоти загострень, на шкоду комплексної оцінки стану хворого в цілому, вірогідно, не є достатнім критерієм у виборі терапії, що включає ІКС. Адже фенотип частих загострень ХОЗЛ у фундаментальному дослідженні ECLIPS виявляється у обмеженого числа хворих на ХОЗЛ. При цьому навіть не розглядалась можливість ефективного застосування бронхолітика тривалої дії або комбінації бронхолітиків тривалої дії. В результаті потрібна терапевтична комбінація застосовувалась не за призначенням. Приблизно 25 % пацієнтів отримали її вже в перший рік після діагностики ХОЗЛ, 50 % – через 3 роки, 100 % – через 8 років після

встановленого діагнозу. Тобто гіподіагностика і гіпертерапія – це не тільки наша проблема.

Пряме порівняння нових препаратів – комбінації тривалої дії бронхолітиків ( $\beta_2$ -агоніста та холінолітика) та комбінації ІКС і тривалої дії  $\beta_2$ -агоніста показують переваги комбінації холінолітиків, що проявляється:

- в поліпшенні функції легень у пацієнтів з середнього ступеня тяжкості (GOLD 2) ХОЗЛ, без аналізу попередніх загострень (дослідження ENERGITO);

- в поліпшенні функції легень, зниженні кількості середнього ступеня тяжкості і тяжких загострень у пацієнтів груп С, D, з більш вираженими клінічними і функціональними проявами хвороби, анамнезом одного і більше загострень (дослідження LANTERN);

- в поліпшенні функції легень, зниженні кількості всіх загострень, у тому числі тяжких, подовженні часу до першого середньої тяжкості, тяжкого загострення у пацієнтів з анамнезом двох і більше загострень, прийомом ІКС, еозинофілією в крові більше 2% (дослідження Flame).

З урахуванням останніх даних, на думку більшості дослідників, назріла реальна необхідність при призначенні терапії, яка включає ІКС, розглядати ХОЗЛ не тільки з позиції тяжкості і активності симптомів, порушень функції дихання, наявності супутніх захворювань, а й з урахуванням характеру (фенотипу) запалення. Ведеться політика щодо доцільності доповнення існуючих класифікацій та рекомендацій з лікування ХОЗЛ.

До груп ABCD рекомендується додати групу E, яка включає пацієнтів з ХОЗЛ з частими і тяжкими загостреннями, високою еозинофілією, наявністю перехресного БА/ХОЗЛ-синдрому (ініціацією БА в молодому віці і атопією). Саме у таких пацієнтів слід очікувати найкращих результатів при застосуванні в терапії комбінації ІКС/тривалої дії  $\beta_2$ -агоніста або потрібної комбінації – ІКС/тривалої дії  $\beta_2$ -агоніста/тривалої дії холінолітика. В групах В, С, D бронхолітики тривалої дії в монотерапії або в комбінації (тривалої дії  $\beta_2$ -агоніст/тривалої дії холінолітик) є препаратами першого вибору.

На сьогоднішній день напрацьовано вже величезний портфель тривалої дії  $\beta_2$ -агоністів, холінолітиків, їх комбінацій, комбінації ІКС з тривалої дії  $\beta_2$ -агоністами, потрібні комбінації тривалої дії бронхолітиків різних груп з ІКС в лікуванні ХОЗЛ з різними доставковими пристроями. З огляду на як оригінальні, так і генеричні препарати, кількість їх уже обчислюється десятками, а на підході все нові. Але чи дає поліпшення маркетингу цих фармпрепаратів гарантії пацієнту в модифікації хвороби і тривалості життя?

Перед лікарем і пацієнтом постає питання обґрунтованості вибору. Тут важливі оцінка прямих порівняльних досліджень; аналіз власного досвіду застосування; впевненість в тому, що діагноз правильний (повнота застосування діагностичних можливостей первинної, вторинної, високоспеціалізованої третинної ланки охорони здоров'я), пацієнт отримує ліки правильні, в правильному доставковому пристрої, яким він навчений правильно користуватися. Інакше наша оцінка ефективності та безпеки лікування конкретного хворого дуже умоглядна.