



Кишенькове керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, перегляд 2020 року

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) нині є четвертою провідною причиною смерті у світі [1], проте, за прогнозами, до 2020 р. воно посідає третє місце. У 2012 р. від ХОЗЛ померло понад 3 млн людей, що становить 6% усіх смертей у світі. ХОЗЛ є значною проблемою для охорони здоров'я, однак ця хвороба піддається лікуванню та профілактиці. ХОЗЛ є основною причиною хронічної захворюваності та смертності в усьому світі; багато людей хворіють роками і передчасно помирають через ХОЗЛ або його ускладнення. Тягар, зумовлений ХОЗЛ, за прогнозами, впродовж наступних десятиліть збільшуватиметься внаслідок тривалого впливу факторів ризику розвитку ХОЗЛ і старіння населення [2].

Це кишенькове керівництво розроблене на основі Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (перегляд 2019 р.), його метою є надати неупереджений огляд поточних доказових даних щодо оцінки, діагностики та лікування пацієнтів з ХОЗЛ, що може допомогти клініцисту. Обговорення ХОЗЛ та його лікування, рівні доказів і конкретні цитати з наукової літератури наведені в оригіналі документа, що доступний на сайті www.goldcopd.org.

Визначення та загальні уявлення

Що таке ХОЗЛ?

ХОЗЛ – це поширена патологія, що піддається лікуванню та профілактиці і характеризується стійкими респіраторними симптомами, а також обмеженням повітряного потоку, що зумовлені патологічними змінами в дихальних шляхах і/або альвеолах, які зазвичай спричинені значним впливом шкідливих часточок або газів, а також особливостями організму особи, у тому числі порушення розвитку легень. Важлива коморбідна патологія також може впливати на захворюваність та летальність. Можлива наявність значної легеневої патології (наприклад, емфіземи) за відсутності обмеження повітряного потоку, що потребує додаткового обстеження.

Що є причиною ХОЗЛ?

В усьому світі провідним фактором ризику розвитку ХОЗЛ вважають *куріння тютюну*. Некурці також можуть захворіти на ХОЗЛ. Дана патологія є наслідком складної взаємодії тривалого кумулятивного впливу шкідливих газів і часточок у поєднанні з різноманітними індивідуальними чинниками, зокрема такими як генетика, гіперреактивність дихальних шляхів і порушення розвитку легень у дитячому віці [3-5]. Ризик розвитку ХОЗЛ пов'язаний з такими факторами:

- **Куріння тютюну:** у курців сигарет спостерігають більшу поширеність респіраторних симптомів і порушень функції легень, вищий річний показник зниження об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) і більший рівень смертності від ХОЗЛ, ніж у некурців [6]. Інші види споживання тютюну (наприклад, трубка, сигара, кальян) [7-9], а також марихуани [10] теж є чинниками ризику ХОЗЛ, так само як і пасивне куріння [11].

- **Забруднення повітря приміщень:** унаслідок спалювання біопалива, що використовується для приготування їжі та обігріву, у погано вентильованих приміщеннях – фактор ризику, який особливо впливає на жінок у країнах, що розвиваються.

- **Професійний вплив:** органічний і неорганічний пил, хімічні речовини та пари – недооцінені фактори ризику розвитку ХОЗЛ [12, 14].

- **Забруднення атмосферного повітря:** веде до загально-го навантаження легень інгаляційними часточками, хоча, вочевидь, чинить відносно невеликий вплив на розвиток ХОЗЛ.

- **Генетичні чинники,** зокрема тяжкий спадковий дефіцит α_1 -антитрипсину [15]; ген, що кодує матричну металопротеїназу-12 (ММР-12) і глутатіон-S-трансферазу, також пов'язаний зі зниженням функції легень [16] або ризиком виникнення ХОЗЛ [17].

- **Вік та стать:** старший вік і жіноча стать збільшують ризик виникнення ХОЗЛ.

- **Ріст і розвиток легень:** будь-який фактор, який впливає на формування легень під час вагітності та дитячого періоду (маленька маса тіла під час народження, респіраторні інфекції тощо), здатен збільшувати індивідуальний ризик розвитку ХОЗЛ.

- **Соціально-економічний статус:** бідність чітко пов'язана з обструкцією дихальних шляхів [18], а низький соціально-економічний статус – з підвищенням ризику розвитку ХОЗЛ [19, 20]. Однак неясно, чи відображає ця закономірність вплив забрудненого повітря в приміщенні та зовні, скупченості людей, неповноцінного харчування, інфекцій та інших факторів, пов'язаних із низьким соціально-економічним статусом.

- **Бронхіальна астма (БА) та гіперреактивність дихальних шляхів:** БА може бути фактором ризику формування обмеження повітряного потоку та ХОЗЛ.

- **Хронічний бронхіт:** може збільшувати частоту загострень, у тому числі тяжких [21].

- **Інфекції:** наявність в анамнезі тяжких інфекцій дихальних шляхів у дитинстві пов'язана зі зниженням функції легень і посиленням респіраторних симптомів у дорослому віці [22].

Діагностика й оцінка ХОЗЛ

Діагностика

Діагноз ХОЗЛ слід розглядати в будь-якого пацієнта із задишкою, хронічним кашлем або продукцією мокротиння та/або наявністю факторів ризику розвитку захворювання в анамнезі (табл. 1). Спірометрія потрібна для встановлення діагнозу в клінічному контексті [23]; показник $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,70$ після застосування бронходилататора підтверджує наявність стійкого обмеження повітряного потоку, а отже й діагноз ХОЗЛ у пацієнтів із відповідними симптомами і наявністю суттєвого впливу шкідливих подразників. Спірометрія є найбільш відтворюваним і об'єктивним методом визначення обмеження повітряного потоку. Це неінвазивний і доступний тест. Незважаючи на хорошу чутливість, вимірювання лише пікової швидкості видиху (ПШВ) не може бути єдиним надійним діагностичним критерієм через його низьку специфічність [24].

Диференційна діагностика

Основним захворюванням, з яким проводять диференційну діагностику, є БА. У деяких пацієнтів із хронічною БА за допомогою поточних методів візуалізації та фізіологічних досліджень неможливо провести чітку диференційну діагностику з ХОЗЛ. Ведення таких пацієнтів є подібним до такого при БА. Інші можливі діагнози зазвичай легше відрізнити від ХОЗЛ (табл. 2).

Таблиця 1. Основні критерії для припущення діагнозу ХОЗЛ

Задихка	Прогресує впродовж тривалого часу. Посилюється під час фізичного навантаження. Постійна
Хронічний кашель	Може бути інтермітуючим або непродуктивним. Рецидивна бронхообструкція
Хронічна продукція мокротиння	Будь-яка ознака хронічного утворення мокротиння
Рецидивні інфекції нижніх дихальних шляхів	
Фактори ризику в анамнезі	Індивідуальні фактори (генетичні, вроджені аномалії та порушення розвитку). Куріння тютюну (у тому числі популярні місцеві форми споживання). Дим, що утворюється під час приготування їжі та опалення приміщень. Промисловий пил, пари, дим, гази та інші хімічні речовини
Сімейний анамнез ХОЗЛ і/або наявність факторів ризику в дитячому віці	Низька маса тіла під час народження, респіраторні інфекції в дитячому віці тощо

Примітка. Розглядати діагноз ХОЗЛ і проводити спірометрію за наявності будь-якого з цих критеріїв в осіб старше 40 років. Ці критерії не є діагностичними, проте наявність кількох ключових критеріїв підвищує ймовірність діагнозу ХОЗЛ. Для підтвердження діагнозу ХОЗЛ необхідним є проведення спірометрії.

Оцінка тяжкості

Метою оцінки тяжкості ХОЗЛ є визначення ступеня обмеження повітряного потоку, його впливу на стан здоров'я пацієнта та ризик майбутніх подій (загострення, госпіталізація або смерть), аби призначити відповідне лікування. Для досягнення цих цілей під час оцінки тяжкості ХОЗЛ необхідно враховувати наступні аспекти:

- наявність і вираженість порушень даних спірометрії;
- теперішня природа та вираженість симптомів у пацієнта;
- анамнез помірних і тяжких загострень, а також майбутні ризики;
- наявність супутніх захворювань.

Таблиця 2. Диференційна діагностика ХОЗЛ

Діагноз	Клінічні ознаки
ХОЗЛ	Початок у середньому віці. Симптоми поступово прогресують. Куріння тютюну або вплив іншого диму в анамнезі
БА	Ранній дебют (часто в дитячому віці). Симптоми значно варіюють з дня у день. Симптоми погіршуються вночі/рано вранці. Можуть спостерігатись алергія, риніт і/або екзема. БА в сімейному анамнезі. Супутнє ожиріння
Вроджена серцева недостатність	Збільшення розмірів серця на рентгенограмі, набряк легень. Дослідження легеневої функції виявляє зменшення легеневого об'єму, немає обмеження повітряного потоку
Бронхоектази	Велика кількість гнійного мокротиння. Зазвичай асоційовані з бактеріальними інфекціями. Розширення бронхів і стоншення їхніх стінок за даними рентгенограм та комп'ютерної томографії (КТ)
Туберкульоз	Початок у будь-якому віці. На рентгенограмі виявляють інфільтрати. Мікробіологічне підтвердження. Висока захворюваність на туберкульоз у регіоні
Облітеруючий бронхіоліт	Початок у молодому віці, у некурців. В анамнезі може бути ревматоїдний артрит, гострий вплив диму. Спостерігають після пересадки легень або кісткового мозку. На КТ на видиху виявляють ділянки пониженої щільності
Дифузний панбронхіоліт	Здебільшого в азіатів. Переважно в чоловіків, некурців. Майже всі пацієнти мають хронічний синусит. На рентгенографії органів грудної клітки (ОГК) та КТ з високою роздільною здатністю виявляють центрилобулярні вузлові затемнення і гіперінфляцію

Примітка. Зазначені ознаки зазвичай притаманні відповідним захворюванням, але не є обов'язковими. Наприклад, в особи, яка ніколи не курила, може розвинути ХОЗЛ (особливо в країнах, що розвиваються, де інші чинники ризику можуть бути важливішими, ніж куріння тютюну); БА може розвинути у дорослому і навіть похилому віці.

Таблиця 3. Класифікація тяжкості обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ (заснована на показнику $ОФВ_1$ після застосування бронходилататора; при $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,7$)

GOLD-1	Легке	$ОФВ_1 \geq 80\%$ від прогнозованого значення
GOLD-2	Помірне	$50\% \geq ОФВ_1 < 80\%$ від прогнозованого значення
GOLD-3	Тяжке	$30\% \geq ОФВ_1 < 50\%$ від прогнозованого значення
GOLD-4	Дуже тяжке	$ОФВ_1 < 30\%$ від прогнозованого значення



Таблиця 4. Опитувальник mMRC для визначення ступеня задишки
Відмітьте пункт, що вам підходить (лише один)

mMRC Ступінь 0	Я маю задишку лише під час фізичних навантажень	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 1	У мене утруднене дихання під час підйому сходами або руху під гору	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 2	Через задишку я піднімаюся сходами повільніше, ніж мої ровесники, або мушу зробити зупинку аби перепочити	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 3	Я роблю вимушену зупинку через кожні 100 м ходьби або через декілька хвилин підйому сходами	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 4	Я не виходжу з дому через задишку або маю задишку, коли переодягаюся	<input type="checkbox"/>

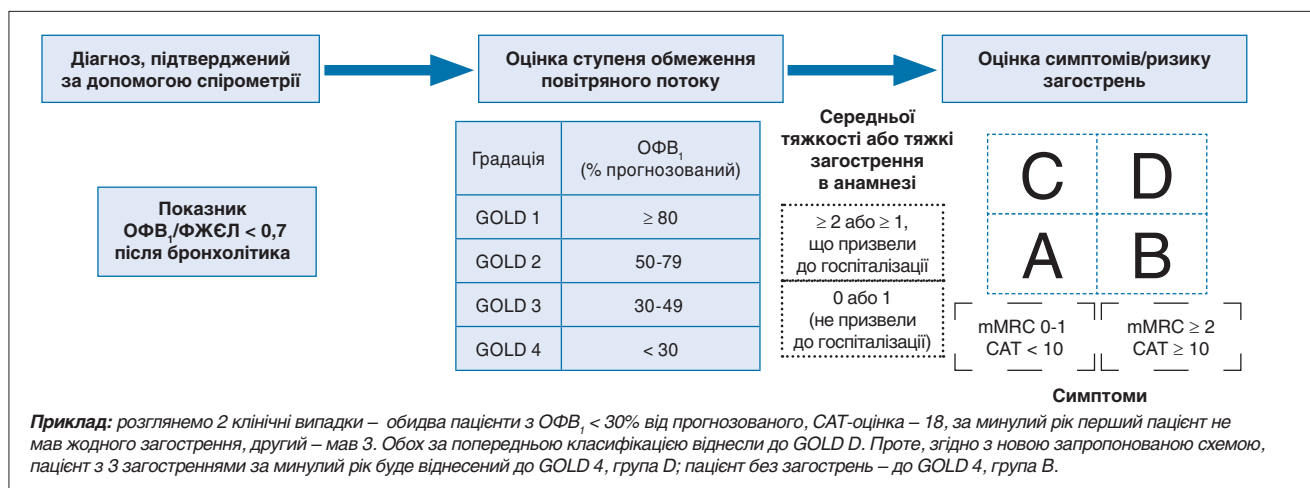


Рис. 1. Покращений ABCD-метод оцінки тяжкості ХОЗЛ

Класифікація тяжкості обмеження повітряного потоку

З метою класифікації вираженості обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ (табл. 3) для зручності використовують конкретні спірометричні показники. Спірометрію проводять після введення відповідної дози принаймні одного інгаляційного бронходилататора короткої дії, аби мінімізувати варіативність.

Варто зазначити, що кореляція між ОФВ₁, симптомами та впливом на стан здоров'я пацієнта є слабкою [47, 48]. Тому необхідна відповідна оцінка клінічних проявів.

Оцінка симптомів

Раніше ХОЗЛ розглядали як захворювання, яке переважно характеризується задишкою. Просте визначення вираженості задишки за допомогою Модифікованого опитувальника Британської медичної дослідницької ради (mMRC; табл. 4) [49] було визнано прийнятним, оскільки mMRC відображає інші показники стану здоров'я [50] і прогнозує ризик смерті [51, 52].

Зараз визнається, що ХОЗЛ супроводжується не лише задишкою [53]. Тому рекомендують проводити комплексну оцінку симптомів за допомогою САТTM (оціночний тест при ХОЗЛ) [33] та ССQ[®] (опитувальник для контролю ХОЗЛ).

Комбінована оцінка тяжкості ХОЗЛ

Оцінка впливу ХОЗЛ на окремого пацієнта базується на клінічній оцінці та визначенні спірометричної категорії пацієнта та/або ризику загострень. Переглянута схема оцінки стану пацієнтів (рис. 1) передбачає проведення спірометрії для визначення ступеня обмеження потоку повітря (тобто спірометричного класу). Потім проводять оцінку ступеня задишки за допомогою mMRC або вираженості симптомів із використанням САТTM. Зрештою, з'ясовують анамнез помірно тяжких і тяжких загострень (у тому числі попередні госпіталізації).

Цифра відображає ступінь обмеження повітряного потоку (спірометрична ступінь від 1 до 4), тоді як літера (групи від А до D) несе інформацію про вираженість симптомів і ризик загострень, що можна використовувати для вибору терапії.

Докази на підтримку профілактичної та підтримувальної терапії

Основні положення

- Ключовою є відмова від куріння. Фармакотерапія та заміники нікотину достовірно подовжують період відмови від куріння. Заборона куріння на законодавчому рівні та консультування медичними працівниками покращують рівень відмови від куріння.
- Ефективність і безпечність електронних сигарет як допоміжного засобу в разі відмови від куріння є нині невизначеними.
- Фармакотерапія може полегшити симптоми ХОЗЛ, зменшити частоту й вираженість загострень, поліпшити стан здоров'я та переносимість фізичних навантажень.
- Кожна фармакологічна схема лікування має бути індивідуалізована та враховувати вираженість симптомів, ризик загострень, побічні ефекти, супутні захворювання, наявність і вартість ліків, а також відповідь пацієнта на лікування, його вподобання та здатність застосовувати різні доставкові пристрої (ДП).
- Необхідно регулярно перевіряти техніку інгаляції.
- Вакцинація проти грипу зменшує частоту інфекцій нижніх дихальних шляхів.

Вакцинація

Вакцинація при стабільному ХОЗЛ

- Вакцинація проти грипу зменшує тяжкість захворювання та смертність пацієнтів із ХОЗЛ (рівень доказовості (РД) В).
- PPSV23 (23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина) продемонструвала здатність зменшувати частоту госпітальних пневмоній у пацієнтів із ХОЗЛ молодше 65 років з ОФВ₁ < 40% від прогнозованого значення або супутніми захворюваннями (РД В).
- У загальній популяції осіб ≥ 65 років PCV13 (13-валентна кон'югована пневмококова вакцина) продемонструвала значну ефективність у скороченні бактеріємії і тяжких інвазивних пневмококових інфекцій (РД В).

Фармакологічна терапія стабільного ХОЗЛ

Огляд препаратів

Фармакологічна терапія ХОЗЛ направлена на зменшення вираженості симптомів, частоти й тяжкості загострень, а також підвищення толерантності до фізичних навантажень і покращення загального стану здоров'я. Досі немає доказів, що які-небудь наявні ліки впливають на тривале зниження функції легень у разі ХОЗЛ [70-74]. Апостеріорні докази такого ефекту для бронхолітиків тривалої дії та/або інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) [75, 76] потребують підтвердження в спеціально розроблених дослідженнях.

Бронходилататори

Бронходилататори – це препарати, що збільшують ОФВ₁ і/або впливають на інші показники спірометрії.

- Бронходилататори в разі ХОЗЛ частіше призначають на регулярній основі для профілактики або зменшення вираженості симптомів.
- Їх токсичність є дозозалежною.
- Короткодійні бронходилататори не рекомендовані для постійного застосування.

β₂-агоністи

- Основна дія β₂-агоністів полягає в тому, що вони розслабляють гладеньку мускулатуру дихальних шляхів, стимулюючи β₂-адренергічні рецептори, що збільшує вміст циклічного АМФ і створює функціональний антагонізм бронхоконстрикції.
- Є β₂-агоністи короткої (БАКД) та тривалої дії (БАТД). Ефект БАКД зазвичай минає впродовж

Панель 2

4-6 год [77, 78]. Використання БАКД на регулярній основі і за потреби покращує ОФВ₁ і полегшує симптоми [79].

- Для одноразового застосування, як у разі ХОЗЛ, очевидно, немає переваг від рутинного застосування левальбутеролу, якщо порівняти зі звичайними бронхолітичними засобами [80]. БАТД демонструють тривалість дії ≥12 год і не виключають додаткових переваг від терапії БАКД за потребою [81].
- Формотерол і сальметерол – БАТД, що застосовуються двічі на добу; вони значно збільшують ОФВ₁ і легеневі об'єми, зменшують задишку, покращують стан здоров'я, зменшують частоту загострень і госпіталізацій [82], але не впливають на смертність або швидкість зниження функції легень.
- Індакатерол – БАТД, що застосовується один раз на добу, зменшує вираженість задишки [83, 84], покращує стан здоров'я [84], зменшує частоту загострень [84]. Деякі пацієнти скаржаться на кашель після інгаляції індакатеролу.
- Оладатерол і вілантерол є додатковими БАТД, що їх застосовують один раз на добу, вони покращують функцію легень і зменшують вираженість симптомів [85, 86].

Антимускаринові препарати

- Антимускаринові препарати (АМП) блокують бронхоконстрикторні ефекти ацетилхоліну на М₃-мускаринові рецептори, представлені на гладеньком'язових клітинах дихальних шляхів [92].
- АМП короткої дії (АМПКД), такі як іпратропій і окситропій, також блокують інгібуєчий нейронний рецептор М₂, який потенційно може спричинити вагусно індуковану бронхоконстрикцію [93].
- АМП тривалої дії (АМПТД), такі як тіотропій, аклідиній, глікопіронію бромід і умеклідиній, тривало зв'язуються з М₃-мускариновими рецепторами, при швидшому від'єднанні від М₂-мускаринових рецепторів, тим самим подовжують тривалість бронхолітичного ефекту [92].
- У ході систематичного огляду рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) було встановлено, що лише іпратропій має незначні переваги проти БАКД щодо функції легень, стану здоров'я та потреби в пероральних ГКС [94].
- Лікування АМПТД (тіотропієм) полегшує симптоми та покращує стан здоров'я [92, 95]. Вони також підвищують ефективність легеневої реабілітації [96, 97] і зменшують частоту загострень і зумовлених ними госпіталізацій [95].
- Клінічні випробування продемонстрували більший вплив на частоту загострень у разі лікування АМПТД (тіотропієм) проти БАТД [98, 99].

Метилксантини

- Точні механізми впливу похідних ксантину лишаються до кінця не з'ясованими.
- Теофілін – метилксантин, що використовується найчастіше, метаболізується за участю цитохрому Р450 та оксидаз зі змішаною функцією. Виведення препарату уповільнюється з віком.
- Є дані про помірний бронхорозширювальний ефект препарату проти плацебо в разі стабільного ХОЗЛ [107].
- Додавання теофіліну до сальметеролу забезпечує більш значуще покращення ОФВ₁ і зменшення вираженості задишки, якщо порівняти із самостійним застосуванням сальметеролу [108, 109].

Продовження на стор. 32.



Кишенькове керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, перегляд 2020 року

Продовження. Початок на стор. 30.

- Є обмежені та суперечливі дані щодо впливу низьких доз теофіліну на частоту загострень [110, 111].

Комбінована бронхолітична терапія

Поєднання бронходилататорів із різними механізмами та тривалістю дії може збільшити ефективність бронходилатації з меншим ризиком розвитку побічних ефектів порівняно зі збільшенням дози одного бронходилататора [113]. Комбінації БАКД і АМПКД є ефективнішими проти застосування цих препаратів окремо щодо покращення ОФВ₁ та зменшення вираженості симптомів [114]. Застосування формотеролу й тіотропію в окремих інгаляторах чинить більший вплив на ОФВ₁, ніж кожен препарат окремо [115].

Є декілька комбінацій БАКД та АМПКД в одному інгаляторі. Такі комбінації покращують функцію легень на відміну від плацебо [113]; це поліпшення незмінно більше, ніж ефекти від монотерапії бронхолітичними препаратами тривалої дії, хоча ступінь поліпшення менший, ніж повний сумарний ефект від прогнозованих реакцій на окремі компоненти [116]. У дослідженнях, де первинною кінцевою точкою була оцінка результатів пацієнтами, або в зведених аналізах комбінації бронхолітиків мали більший вплив на оцінку результатів пацієнтами порівняно з монотерапією [117-120]. В одному клінічному дослідженні комбіноване застосування БАТД/АМПТД забезпечувало найбільше покращення якості життя порівняно з плацебо чи окремими бронхолітичними компонентами у пацієнтів із тяжчим вихідним рівнем симптомів [121]. Ці клінічні випробування зосереджувалися на середніх даних по групах, однак клінічну відповідь на комбінації БАТД/АМПТД краще оцінювати індивідуально для кожного пацієнта. Показано, що застосування низьких доз БАТД/АМПТД двічі на добу полегшує симптоми та поліпшує стан здоров'я у хворих на ХОЗЛ [122]. Ці результати були показані для пацієнтів різних етнічних груп (азіатських і європейських) [123].

Протизапальні препарати

Сьогодні загострення (частота загострень, пацієнти принаймні з 1 загостренням, період до першого загострення) є основним клінічно значущим показником, який використовують для оцінки ефективності ліків із протизапальним ефектом.

ІГКС

Попередні загальні міркування. Дані *in vitro* свідчать про те, що запалення, асоційоване з ХОЗЛ, є обмежено чутливим до ГКС. Більше того, деякі препарати, у тому числі β₂-агоністи, теофілін або макроліди, можуть частково полегшувати чутливість до ГКС при ХОЗЛ [129, 130]. Клінічне значення цього ефекту встановлено ще не повністю.

Дані *in vivo* свідчать про те, що співвідношення доза–відповідь і безпека тривалого (>3 роки) застосування ІГКС у пацієнтів із ХОЗЛ є неясними та потребують додаткового дослідження [109]. Оскільки ефекти ІГКС при ХОЗЛ можуть бути модульовані одночасним використанням бронхолітиків тривалої дії, ці два терапевтичні варіанти обговорюються окремо.

Ефективність ІГКС (монотерапія). Більшість досліджень виявили, що монотерапія ІГКС на постійній основі не впливає на довгострокове зниження ОФВ₁ і смертність пацієнтів із ХОЗЛ [131]. Дослідження та метааналізи, в яких оцінювали вплив регулярної монотерапії ІГКС на смертність пацієнтів із ХОЗЛ, не надали переконливих доказів користі такого лікування [131]. У дослідженні TORCH спостерігали тенденцію до збільшення смертності у пацієнтів, які отримували лише флютиказону пропіонат, порівняно з тими, що отримували плацебо або комбінацію сальметеролу та флютиказону пропіонату [132]. Проте підвищення рівня смертності не спостерігали в пацієнтів із ХОЗЛ, які отримували флютиказону фураат, у дослідженні виживаності при ХОЗЛ із підвищеним серцево-судинним ризиком (SUMMIT) [133]. А втім, у разі ХОЗЛ середньої тяжкості застосування флютиказону фураату

самостійно або в поєднанні з вілантеролом асоціювалося з уповільненням зниження рівня ОФВ₁ порівняно з плацебо або монотерапією вілантеролом у середньому на 9 мл/рік [134].

ІГКС у поєднанні з бронхолітичною терапією тривалої дії: у пацієнтів із ХОЗЛ від помірного до дуже тяжкого перебігу та загостреннями ІГКС у поєднанні з БАТД є ефективнішими, ніж будь-який з цих препаратів окремо, щодо покращення функції легень, стану здоров'я та зменшення частоти загострень [135, 136]. Клінічні випробування, що базувалися на вивченні смертності від усіх причин як первинної точки, не продемонстрували статистично значущого впливу комбінованої терапії на виживаність [132, 133].

Кількість еозинофілів у крові. У низці останніх досліджень було показано, що кількість еозинофілів у крові визначає вираженість ефекту ІГКС (додаються до регулярної підтримувальної бронхолітичної терапії) щодо запобігання майбутнім загостренням [127, 138-142]. Виявлений чіткий зв'язок між кількістю еозинофілів у крові та ефективністю ІГКС; у разі низького рівня еозинофілів не спостерігають жодних і/або зазначають незначні ефекти з наростаючим збільшенням їх вираженості зі збільшенням кількості еозинофілів.

Фактори, які потрібно враховувати перед початком лікування ІГКС у поєднанні з одним або двома бронходилататорами тривалої дії, представлені в таблиці 5 [153].

Ефективність застосування ІГКС-умісних схем (ІГКС/АМПД/БАТД та ІГКС/БАТД у порівнянні з БАТД/АМПТД) вища в пацієнтів із високим ризиком загострення (≥2 загострення та/або 1 госпіталізація в попередньому році) [126, 127, 140]. Таким чином, використання кількості еозинофілів у крові для прогнозування ефективності ІГКС завжди варто поєднувати з клінічною оцінкою ризику загострення (про що свідчить анамнез загострень). Інші фактори (статус куріння, етнічна належність, географічне положення) можуть впливати на взаємозв'язок між ефективністю ІГКС і рівнем еозинофілів у крові, але їх ще доведеться вивчити. Механізм посилення ефекту від ІГКС у хворих на ХОЗЛ із вищим рівнем еозинофілів у крові залишається незрозумілим.

Потрійна інгаляційна терапія

Збільшення обсягу інгаляційної терапії до БАТД + АМПТД + ІГКС (потрійна терапія) може відбуватися різним чином [172]. Вона може покращувати функцію легень, оцінку відповіді на терапію пацієнтами і зменшувати частоту загострень [173-176]. Додавання АМПТД до БАТД/ІГКС покращує функцію легень і оцінку стану пацієнтами, зокрема зменшує ризик загострень [174, 177-180].

Пероральні ГКС

Пероральні ГКС зумовлюють численні побічні ефекти, зокрема стероїдну міопатію [184], що може призводити до м'язової слабкості, зниження функціональної здатності та розвитку дихальної недостатності в осіб із дуже тяжким ХОЗЛ. Показано, що призначення

системних ГКС для лікування загострень госпіталізованим пацієнтам або під час візитів до закладів невідкладної допомоги знижує частоту неефективності лікування, рецидивів, покращує функцію легень і зменшує вираженість задишки [185]. Водночас дані проспективних досліджень щодо довгострокових ефектів пероральних ГКС при стабільному ХОЗЛ обмежені [186, 187]. Тому, хоча пероральні ГКС мають значення для лікування загострень, вони не відіграють жодної ролі в щоденному рутинному лікуванні ХОЗЛ через відсутність переваги користі від їх застосування над високою частотою системних ускладнень.

Інгібітори ФДЕ-4

Основна дія інгібіторів ФДЕ-4 полягає в зменшенні запалення шляхом пригнічення розпаду внутрішньоклітинного циклічного АМФ [188]. Рофлуміласт – пероральний препарат, що застосовується один раз на добу, без прямої бронхолітичної активності. Рофлуміласт усуває помірно та тяжке загострення в разі застосування системних ГКС у пацієнтів із хронічним бронхітом, тяжким або дуже тяжким ХОЗЛ, а також із загостреннями в анамнезі [189]. Ефективний вплив на функцію легень також спостерігається, коли рофлуміласт додають до бронхолітиків тривалої дії [191] і в пацієнтів, в яких не вдається досягти контролю фіксованими комбінаціями БАТД/ІГКС [191]. Повідомлялося, що корисні ефекти рофлуміласту виявляються більше в пацієнтів із наявністю в анамнезі госпіталізацій внаслідок загострення [192, 193]. Не було проведено жодного дослідження, яке порівнювало б рофлуміласт з ІГКС.

Антибіотики

- У попередніх профілактичних дослідженнях профілактичне безперервне застосування антибіотиків не впливало на частоту загострень при ХОЗЛ [195, 196]; у дослідженні з вивчення ефективності фармпрофілактики, яку проводили в зимові місяці впродовж 5 років, було зроблено висновок про відсутність користі [197].
- Більш пізні дослідження показали, що регулярне використання деяких антибіотиків може зменшити частоту загострень [198, 199].
- Застосування азитроміцину (250 мг/добу або 500 мг тричі на тиждень) або еритроміцину (500 мг двічі на добу) впродовж одного року в схильних до загострень пацієнтів знижувало ризик загострень порівняно зі звичайним лікуванням [200-202].

Муколітики (мукокінетики, мукоурегулятори) та антиоксиданти (НАС, карбоцистеїн)

- У хворих на ХОЗЛ, які не отримують ІГКС, регулярне застосування муколітиків, таких як ердостеїн, карбоцистеїн і НАС, може зменшувати частоту загострень та помірно покращувати загальний стан здоров'я [203-205].

Інші засоби фармакотерапії наведені в панелі 3.

Таблиця 5. Фактори, які потрібно враховувати перед призначенням ІГКС

Рекомендовано призначення	Розгляньте можливість призначення	Проти призначення
В анамнезі госпіталізації з приводу загострень ХОЗЛ*. ≥2 загострення ХОЗЛ середньої тяжкості на рік*. Кількість еозинофілів у крові >300 клітин/мл. В анамнезі або супутнє захворювання – БА	1 загострення ХОЗЛ середньої тяжкості на рік*. Кількість еозинофілів у крові 100-300 клітин/мл	Повторні епізоди пневмонії. Кількість еозинофілів у крові <100 клітин/мл. Мікобактеріальна інфекція в анамнезі

Примітки. * Незважаючи на доцільне призначення підтримувальної терапії бронходилататором тривалої дії. * Зверніть увагу, що рівень еозинофілів у крові слід розглядати як неперервний процес; вказані значення є лише приблизними точками відрахунку; рівні еозинофілів у крові можуть змінюватися.

Панель 3

Інші засоби фармакотерапії

Додаткова терапія α₁-антитрипсином:

- Внутрішньовенна додаткова терапія α₁-антитрипсином може сповільнити прогресування емфіземи (РД В).

Протикашльові засоби:

- Немає переконливих даних щодо користі від застосування протикашльових засобів у пацієнтів із ХОЗЛ (РД С).

Судинорозширювальні препарати:

- Судинорозширювальні препарати не покращують перебіг захворювання, до того ж можуть погіршувати оксигенацію (РД В).

Лікування стабільного ХОЗЛ: фармакотерапія

Фармакологічна терапія може зменшити вираженість симптомів, ризик і тяжкість загострень, а також поліпшити стан здоров'я пацієнта та переносимість фізичних навантажень. Більшість препаратів є інгаляційними, тому правильна техніка інгаляції має неабияке значення.



≥ 2 помірнотяжких загострення або ≥ 1 загострення, що потребувало госпіталізації	Група С АМПТД	Група D АМПТД або АМПТД + БАТД* або ІГКС + БАТД** <small>*розглянути в разі виражених симптомів (наприклад, САТ>20) **розглянути, якщо рівень еозинофілів ≥300 кл./мкл</small>
Без загострень або 1 середньотяжке загострення, що не потребувало госпіталізації	Група А Бронходилататор	Група В Бронходилататор тривалої дії (БАТД або АМПТД)
	mMRC 0-1 САТ <10	mMRC ≥2 САТ ≥10

Рис. 2. Початкова фармакотерапія ХОЗЛ

Алгоритми оцінки, початкового та наступного призначення фармакологічної терапії

Наведена модель *початкового* фармакологічного лікування ХОЗЛ відповідно до індивідуальної оцінки симптомів і ризику загострення за системою оцінки ABCD. Недостатньо високоякісних доказів, які б підтверджували початкову стратегію фармакотерапії у хворих з уперше встановленим діагнозом ХОЗЛ. На рисунку 2 представлена спроба надати клінічні вказівки з використанням найкращих наявних даних.

Після призначення терапії необхідно провести повторну оцінку стану пацієнта та виявлення будь-яких перешкод для успішного лікування (рис. 3). Відповідно до оцінки відповіді пацієнта на початкове лікування можуть знадобитися корективи фармакологічного лікування.

Для наступної терапії передбачений окремий алгоритм, де лікування також спирається на симптоми та анамнез загострень, але рекомендації не залежать від GOLD-групи пацієнта (рис. 4). Ці рекомендації розроблені для полегшення ведення пацієнтів, які отримують підтримувальну терапію як безпосередньо після призначення початкового лікування, так і впродовж декількох років спостереження. Ці рекомендації враховують дані останніх клінічних досліджень і використання рівнів еозинофілів периферійної крові як біомаркера доцільності призначення ІГКС для профілактики загострень.

Запропоновані стратегії (рис. 5) збільшення та зменшення обсягу терапії базуються на доступних даних щодо ефективності та безпеки. Варто завжди оцінювати відповідь на розширення терапії, а в разі недостатньої клінічної користі та/або розвитку побічних ефектів розглядати доцільність зменшення обсягу. Останнє також може стосуватися пацієнтів із ХОЗЛ, які отримують лікування і в яких зменшується вираженість симптомів, що може потребувати меншого обсягу терапії. Пацієнти, в яких проводиться корекція лікування, зокрема деескалація, мають перебувати під пильним медичним наглядом. Ми повністю усвідомлюємо, що розширення лікування не досліджувалося системно; дослідження зменшення обсягу терапії є також обмеженими і стосуються лише ІГКС.

Початкова фармакотерапія

Усім пацієнтам потрібно призначити швидкопоміжні бронхолітики короткої дії для швидкого усунення симптомів.

Група А

- Усім пацієнтам групи А слід пропонувати бронхолітичну терапію, з огляду на її вплив на задишку. Це може бути бронхолітик короткої або тривалої дії.
- Якщо задокументований терапевтичний ефект, варто дотримуватися такого лікування.

Група В

- Для початкової терапії слід призначити бронхолітик тривалої дії. Інгаляційні бронхолітики тривалої дії кращі, ніж бронхолітики короткої дії, що приймаються за потребою і тому не рекомендовані [260, 261].
- Немає доказів, які б свідчили на користь певного класу бронхолітиків тривалої дії в порівнянні з іншими для початкового полегшення симптомів у цій групі пацієнтів. Вибір має залежати від індивідуальної оцінки пацієнтом зменшення вираженості симптомів.
- У пацієнтів із вираженою задишкою може бути розглянута доцільність початкової терапії двома бронхолітиками [121].

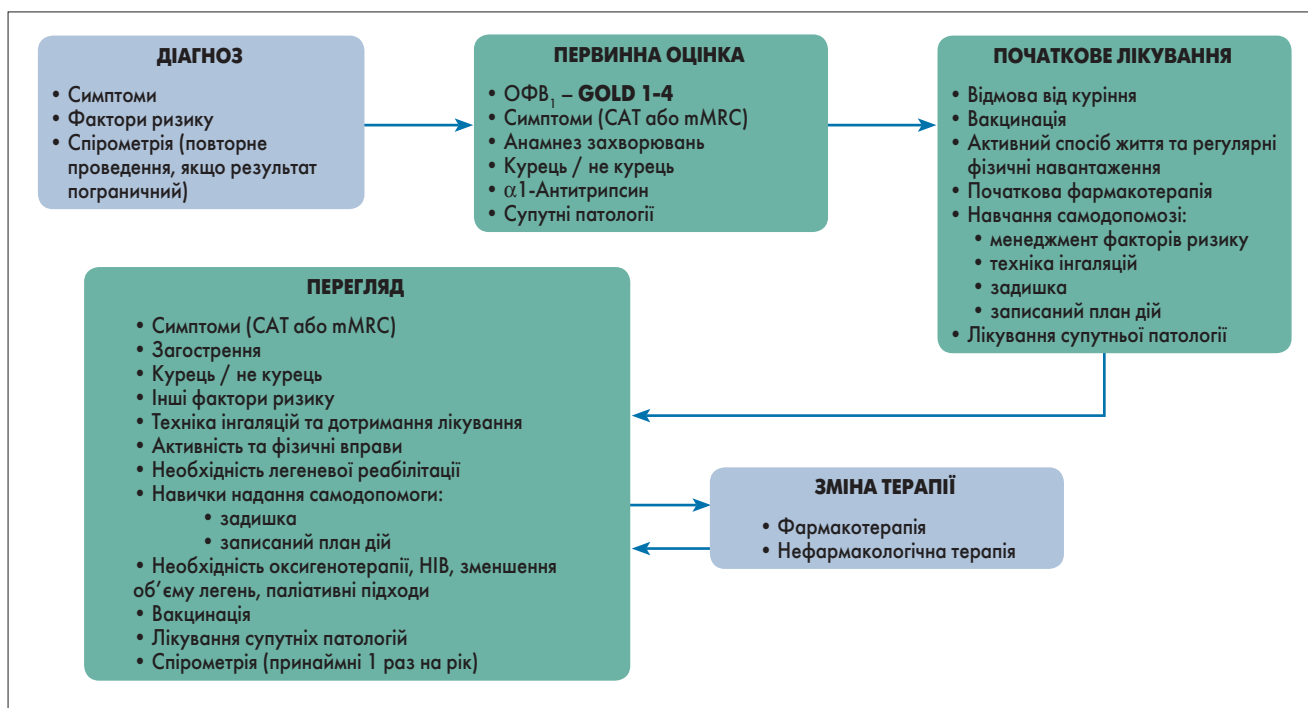


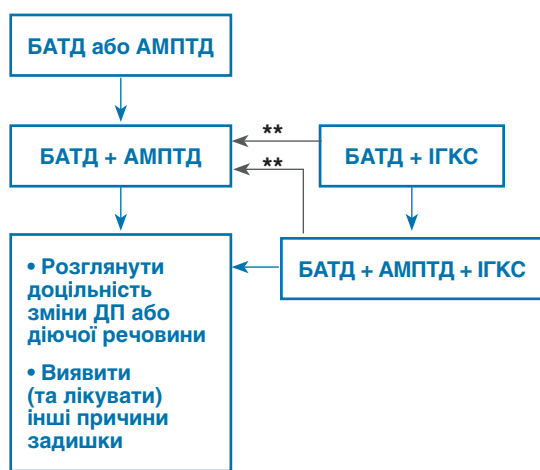
Рис. 3. Цикл ведення пацієнта

1. Якщо відповідь на початкову терапію прийнятна, дотримуватись її.

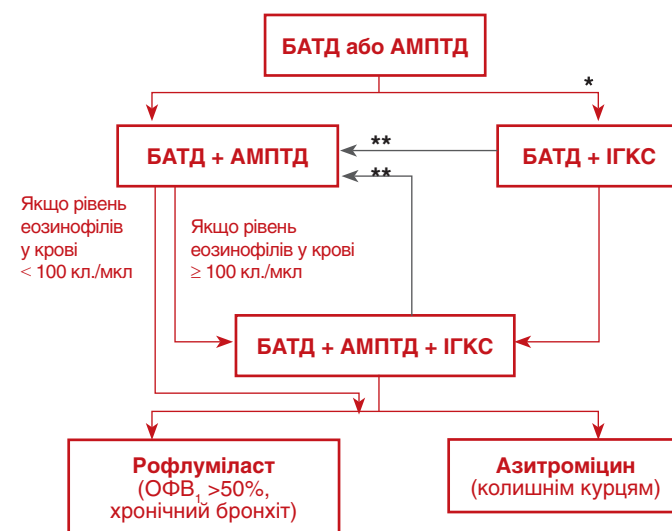
2. Якщо ні:

- Визначити провідні мішені для лікування (задишка чи загострення). Якщо є і те, і те, дотримуватись алгоритму лікування загострень.
- Обрати відповідний терапевтичний алгоритм і дотримуватись його.
- Оцінити відповідь на терапію, провести її корекцію за необхідності, провести повторну оцінку лікування.
- Ці рекомендації не залежать від оцінки ABCD під час встановлення діагнозу

ЗАДИШКА



ЗАГОСТРЕННЯ



Примітки: * якщо кількість еозинофілів ≥ 300 кл./мкл або ≥ 100 кл./мкл і ≥ 2 загострення середньої тяжкості / 1 госпіталізація;
** зменшити дозу або замінити ІГКС в разі розвитку пневмонії, відсутності відповідних показань або недостатньої відповіді на терапію.

Рис. 4. Наступна фармакотерапія ХОЗЛ

- Пацієнти групи В імовірно матимуть супутні захворювання, які можуть поглиблювати їхні симптоми та впливати на прогноз, і таку можливість треба досліджувати [262, 263].

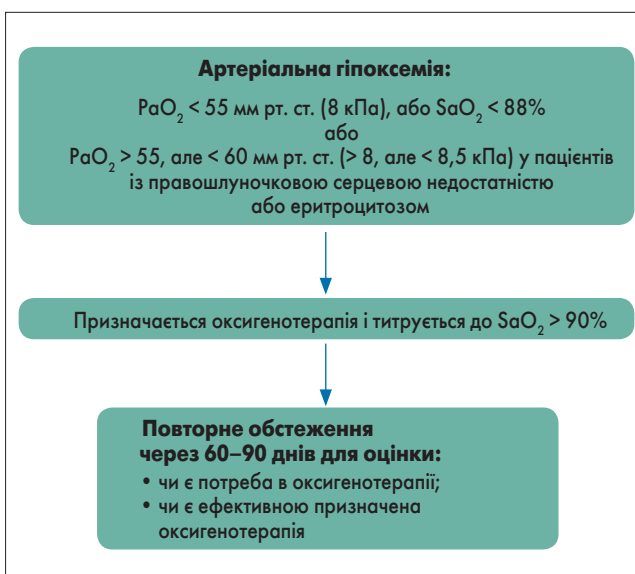


Рис. 5. Призначення додаткової оксигенотерапії пацієнтам із ХОЗЛ

Група С

- Для початкової терапії має призначатись один бронхолітичний препарат тривалої дії. У 2 прямих порівняльних дослідженнях [99, 264] АМПТД перевершив БАТД щодо запобігання загостренням, тому ми рекомендуємо в цій групі починати терапію з АМПТД.

Група D

- Загалом, терапія може розпочинатись з АМПТД, оскільки вони ефективні як щодо задишки, так і щодо профілактики загострень.
- Пацієнтам із більш вираженими симптомами (порядок величини САТ[™] ≥ 20), особливо із сильнішою задишкою та/або обмеженням фізичних навантажень, для початкового лікування можна призначити АМПТД/БАТД на основі досліджень, в яких первинною кінцевою точкою була оцінка результатів пацієнтами, в яких комбінація АМПТД/БАТД продемонструвала кращі результати порівняно з препаратами окремо (див. Розділ 3). Перевага АМПТД/БАТД перед АМПТД щодо профілактики загострень не була чітко показана, тому рішення про призначення АМПТД/

Продовження на стор. 34.



Кишенькове керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, перегляд 2020 року

Продовження. Початок на стор. 30.

БАТД для початкового лікування варто приймати спираючися на вираженість симптомів.

- У деяких пацієнтів першим вибором може бути початкова терапія БАТД/ІГКС; таке лікування ймовірніше зменшить частоту загострень у пацієнтів з кількістю еозинофілів у крові ≥ 300 кл./мкл. БАТД/ІГКС також може бути першим вибором у хворих на ХОЗЛ з астмою в анамнезі.
- ІГКС можуть спричинити такі побічні ефекти, як пневмонія [155, 264], тому їх краще призначати як початкову терапію, лише врахувавши всі можливі клінічні переваги та ризики.

Наступна фармакотерапія

Алгоритм наступного фармакологічного лікування може бути застосований в пацієнта, який уже отримує підтримувальну терапію, незалежно від групи GOLD, встановленої на початку лікування. Необхідно оцінити пріоритетність лікування переважно задишки / обмеження фізичної здатності чи запобігання загостренням. Якщо необхідно змінити лікування, оберіть відповідний алгоритм лікування задишки або загострень; алгоритму лікування загострення треба дотримуватись також пацієнтам, яким потрібна корекція лікування як задишки, так і загострень. Визначте, який пункт відповідає поточному лікуванню пацієнта.

Наступна фармакотерапія має керуватися принципами початкового *обстеження* та *оцінки* з наступною *корекцією* в разі потреби:

- Обстеження

Оцініть симптоми (задишка) та ризик розвитку загострень.

- Оцінка

Перевірте техніку інгаляції та прихильність до терапії, а також роль немедикаментозних підходів (висвітлено далі в цьому розділі).

- Корекція

Відкорегувати фармакотерапію, збільшивши чи зменшивши її обсяг. Може бути доцільним зміна ДП або діючої речовини в межах одного класу (наприклад, використання іншого бронходилататора тривалої дії). Будь-яка зміна лікування потребує наступного перегляду клінічної відповіді, зокрема побічних ефектів.

Задишка

- Пацієнтам із постійною задишкою або обмеженням фізичної активності, що отримують *бронхолітичну монотерапію тривалої дії* [265], рекомендовано призначення двох бронхолітиків.

Якщо додавання другого бронхолітичного засобу тривалої дії не забезпечує полегшення симптомів, ми пропонуємо повернутися до монотерапії. Також можна розглянути доцільність зміни ДП або діючої речовини.

- Пацієнтам з постійною задишкою або обмеженням фізичної активності, що отримують терапію *БАТД/ІГКС*, можна додати АМПТД (перейти до потрійної терапії).

В іншому випадку слід розглянути доцільність зміни БАТД/ІГКС на БАТД/АМПТД, якщо початкові показання для ІГКС не були належними (наприклад, ІГКС застосовували для полегшення симптомів за відсутності в анамнезі загострень), а також якщо відповідь на лікування ІГКС недостатня або побічні ефекти ІГКС потребують їх відміни.

- На всіх стадіях задишка, зумовлена іншими причинами (не ХОЗЛ), має виявлятися і належним чином лікуватися. Техніка інгаляції та прихильність до терапії мають перевірятись як можливі причини неадекватної реакції на лікування.

Загострення

- Пацієнтам із постійними загостреннями, які отримують *монотерапію бронхолітичним препаратом тривалої дії*, рекомендується збільшення обсягу терапії до БАТД/АМПТД або БАТД/ІГКС. Комбінація БАТД/ІГКС може бути кращою для пацієнтів з астмою або

підозрою на неї в анамнезі. Визначення кількості еозинофілів у крові може виявити пацієнтів із більшою ймовірністю хорошої відповіді на ІГКС. У пацієнтів з одним загостренням на рік рівень еозинофілів у периферійній крові ≥ 300 кл./мкл свідчить про вищу ймовірність хорошої відповіді на терапію БАТД/ІГКС [138, 139]. У пацієнтів з ≥ 2 середньотяжкими загостреннями на рік або принаймні одним тяжким загостренням, що потребувало госпіталізації за попередній рік, призначення БАТД/ІГКС може розглядатися за рівня еозинофілів у крові ≥ 100 кл./мкл, оскільки ефекти ІГКС більш виражені у пацієнтів із більшою частотою і/або тяжкістю загострень [127].

- У пацієнтів, в яких розвиваються загострення, незважаючи на терапію *БАТД/АМПТД*, ми пропонуємо два альтернативні шляхи. Кількість еозинофілів у крові < 100 кл./мкл може бути свідченням низької ймовірності хорошої відповіді на лікування ІГКС:

- розширення обсягу терапії до БАТД/АМПТД/ІГКС. Хороша відповідь на додавання ІГКС може спостерігатися в разі кількості еозинофілів у крові ≥ 100 кл./мкл, при цьому сильніша реакція ймовірніша за вищих показників еозинофілів;

- додавання рофлуміласту або азитроміцину (див. нижче), якщо рівень еозинофілів у крові < 100 кл./мкл.

- Пацієнтам, в яких розвиваються загострення, незважаючи на терапію *БАТД/ІГКС*, ми рекомендуємо перейти до потрійної терапії шляхом додавання АМПТД [127, 179]. В іншому випадку препарати можуть бути замінені на БАТД/АМПТД, якщо спотерігається погана відповідь на терапію ІГКС або зумовлені ними побічні ефекти потребують їх відміни.

- Якщо загострення розвиваються у пацієнтів, що отримують *БАТД/АМПТД/ІГКС*, то пропонується наступні варіанти:

- *дати рофлуміласт*. Це може бути доцільним у пацієнтів з $ОФВ_1 < 50\%$ від прогнозованого значення та хронічним бронхітом [191], особливо якщо вони мали принаймні одну госпіталізацію з приводу загострення за попередній рік [192, 266];

- *дати макролід*. Найкращі наявні докази стосуються застосування азитроміцину, особливо в тих, хто тепер не курить [193, 202]. Приймаючи рішення, слід враховувати розвиток бактеріальної резистентності;

- *відміна ІГКС*. Її доцільність можна розглядати в разі розвитку побічних ефектів (наприклад, пневмонії) або недостатньої ефективності терапії. Однак кількість еозинофілів у крові ≥ 300 кл./мкл вказує на пацієнтів із найбільшою ймовірністю почастішання загострень після відміни ІГКС, тому такі особи мають перебувати під пильним спостереженням [145, 146].

Контроль і спостереження

Регулярне спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ є обов'язковим. Функція легень може погіршуватися з часом, навіть за найкращого лікування. Необхідно контролювати симптоми, загострення та проводити об'єктивне дослідження обмеження повітряного потоку, щоб визначити необхідність корекції лікування, а також виявляти будь-які ускладнення та/або супутні захворювання, які можуть розвинути. На підставі даних сучасної літератури всебічний самоконтроль або рутинний моніторинг не продемонстрували довгострокових переваг стосовно загального стану здоров'я, якщо порівняти зі звичайною допомогою в пацієнтів із ХОЗЛ у терапевтичній практиці [270].

Лікування загострень ХОЗЛ

Основні питання:

- Загострення ХОЗЛ визначається як раптове погіршення респіраторних симптомів, що потребує додаткової терапії.

- Загострення ХОЗЛ може бути зумовлене декількома чинниками. Найпоширенішими є інфекції дихальних шляхів.
- Метою лікування загострень ХОЗЛ є мінімізація негативного впливу поточного загострення та запобігання майбутнім подіям.
- Інгаляційні БАКД з або без АМПКД рекомендуються як засоби початкової бронходилататорної терапії загострення.
- Підтримувальна терапія бронходилататорами тривалої дії має бути розпочата якнайшвидше, до виписування з лікарні.
- Системні ГКС можуть поліпшити функцію легень (ОФВ₁), оксигенацію, пришвидшити одужання та зменшити тривалість госпіталізації. Тривалість терапії не має перевищувати 5-7 днів.
- Антибіотики, за наявності показань, можуть пришвидшити одужання, знизити ризик розвитку ранніх рецидивів, неефективності лікування та скоротити тривалість госпіталізації. Тривалість терапії має становити 5-7 днів.
- Метилксантини не рекомендуються через часті побічні ефекти.
- Неінвазивна механічна вентиляція має бути першим методом вентиляції у хворих на ХОЗЛ із гострою дихальною недостатністю, які не мають абсолютних протипоказань, оскільки вона покращує газообмін, полегшує роботу дихання і зменшує потребу в інтубації, тривалість госпіталізації та покращує виживаність пацієнтів.
- Після загострення потрібно провести відповідні профілактичні заходи.

Загострення ХОЗЛ визначається як раптове погіршення респіраторних симптомів, що потребує призначення додаткової терапії [271, 272].

Вони класифікуються як:

- легке (усувається бронходилататорами короткої дії);
- помірне (усувається бронходилататорами короткої дії + антибіотики + пероральні ГКС);
- тяжке (пацієнт потребує госпіталізації чи невідкладної допомоги). Тяжкі загострення можуть супроводжуватися гострою дихальною недостатністю.

Загострення є важливою подією у веденні пацієнтів із ХОЗЛ, оскільки вони негативно впливають на стан здоров'я, рівень госпіталізації, частоту рецидивів, прогресування захворювання [271, 272]. Загострення ХОЗЛ – це складні події, які зазвичай пов'язані з активацією запалення дихальних шляхів, збільшенням продукції мокротиння та поглинання газів. Ці зміни призводять до посилення задишки, що є ключовою ознакою загострення. Іншими симптомами є посилення гнійного характеру та об'єму мокротиння, а також кашлю та хрипів [273]. Оскільки в пацієнтів із ХОЗЛ часто є супутні захворювання, загострення необхідно клінічно диференціювати з іншими подіями, такими як гострий коронарний синдром, прогресування застійної серцевої недостатності, емболія легеневої артерії та пневмонія.

Вітамін D діє як імуномодулятор і відіграє роль у патофізіології загострень. Як і в разі всіх хронічних захворювань, рівень вітаміну D нижчий у пацієнтів із ХОЗЛ, аніж в осіб із задовільним станом здоров'я. Дослідження показали, що застосування харчових додатків в осіб із тяжким дефіцитом вітаміну D сприяють 50% зменшенню кількості загострень та госпіталізацій [216]. Тому рекомендовано, щоб усі пацієнти, госпіталізовані з приводу загострень, були обстежені для виявлення дефіциту вітаміну D та встановлення його тяжкості (< 10 нг/мл або < 25 нМ) з наступним призначенням суплементів, якщо потрібно.

Реферативний огляд підготували

Христина Ключківська та Євгенія Канівець

Повну версію дивіться на сайті
www.goldcopd.org