

Резюме основних змін GINA, 2021



Бронхіальна астма (БА) донині залишається одним із тяжких захворювань, які не лише значуще знижують якість життя пацієнтів, але й загрожують йому. Далеко не в усіх країнах людина, хвора на БА, має доступ до ефективного лікування за допомогою найсучасніших препаратів, тому Глобальна стратегія з лікування і профілактики астми (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA) щороку публікує результати нових досліджень і описує можливості, які вони відкривають для хворих на БА. Алгоритми лікування постійно переглядають, аби дати можливість адаптувати їх під будь-які умови. 2021 року звіт GINA був знову оновлений.

Ключові слова: бронхіальна астма, тяжка астма, контролююча терапія, інгаляційні кортикостероїди, формотерол, фіксована комбінація ІКС-БАТД MART, GINA, рекомендації

Легка форма БА

GINA не виділяє так званий «інтермітуючий» і «легкий персистуючий» перебіг астми, оскільки такий історичний поділ був випадковим і ґрунтувався на неперевіреному припущенні, згідно з яким пацієнти із загостреннями двічі на тиждень або рідше не відповідатимуть на терапію інгаляційними кортикостероїдами (ІКС). Однак такі пацієнти зазнають ризику розвитку тяжких загострень, частоту яких можна зменшити завдяки прийому ІКС.

Сьогодні легку астму визначають як добре контролювану за допомогою Кроків терапії 1 або 2, наприклад використання фіксованої комбінації ІКС-формотеролу за потреби або підтримувальної контролювальної терапії низької інтенсивності, а саме — шляхом застосування низьких доз ІКС, антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) або кромонів. У пацієнтів, яким призначали ІКС-формотерол за потреби, частота застосування, яка свідчить про добре контролювану астму, не визначена.

Зараз GINA переглядає визначення легкої астми.

Визначення «тяжка астма»

Визначення «тяжка астма» було уточнено і сформульовано безвідносно до крокової терапії, оскільки методи лікування на кожному Кроці терапії час від часу змінювалися.

Тяжка БА — це астма, яку не вдається контролювати, незважаючи на оптимізоване лікування високими дозами ІКС і β_2 -агоністів тривалої дії (БАТД), або яка потребує високих доз фіксованої комбінації ІКС-БАТД для запобігання розвитку її «неконтрольованості». Терапія багатьох пацієнтів із неконтрольованою астмою може бути утруднена через неадекватне або невідповідне лікування, а також через проблеми з дотриманням режиму прийому ліків або наявності в пацієнта супутніх захворювань (хронічний риносинусит, ожиріння тощо). З огляду на це, Європейське респіраторне товариство (European Respiratory Society, ERS) і робоча група Американського товариства спеціалістів у галузі торакальної медицини (American Thoracic Society, ATS) з тяжкої астми визнали, що діагноз тяжкої астми треба встановлювати пацієнтам із рефрактерною астмою і недостатньою відповіддю на лікування супутніх захворювань.

Тяжка астма — це різновид БА, що складно лікується. Це неконтрольована БА, перебіг якої, незважаючи на максимально оптимізовану терапію ІКС/БАТД і контроль обтяжувальних факторів, погіршується при зниженні високих доз [144]. Раніше для визначення цієї форми БА використовували термін «рефрактерна астма», але з появою біологічної терапії він залишився в минулому. Астма не вважається тяжкою, якщо її перебіг помітно поліпшується в разі усунення помилок у техніці інгаляції та покращення прихильності до терапії [144].

Тактика лікування дорослих і підлітків — крокова терапія БА

Рекомендації GINA з лікування дорослих, підлітків і дітей були оновлені 2021 року після огляду доказів для Кроків 1-5. У схему терапії для дорослих і підлітків (рис.) внесені уточнення у вигляді двох варіантів лікування, ключовою відмінністю між ними є спосіб купірування нападу (низькі дози ІКС-формотерол або БАКД). Перший варіант, в якому за потреби для купірування загострень рекомендують використовувати низькі дози фіксованої комбінації ІКС-формотерол, є підходом, якому віддають перевагу, бо він заснований на доказах ефективності й безпеки. Він також пов'язаний із меншими ризиками розвитку тяжких загострень і забезпечує такий самий контроль симптомів астми, як і контролювальний препарат + БАКД за потреби (2-й варіант).

Крок 1

Рекомендована тактика лікування БА на Кроці 1 для дорослих і підлітків: низькі дози ІКС-формотерол — прийом за потреби для полегшення симптомів, а також, за необхідності, перед фізичними навантаженнями (1-й варіант).

Рекомендований:

- як початкове лікування в пацієнтів із клінічними проявами впродовж менш ніж двічі на місяць за відсутності в них факторів ризику загострення (цю групу хворих рідко вивчають);
- у разі переходу на Крок униз (step-down) у пацієнтів із добре контролюваною БА на Кроці 2 лікування.

Продовження на стор. 44.

Дорослі та підлітки старші за 12 років

Персоніфіковане ведення астми:
оцінити стан, відкорегувати лікування, спостерігати відповідь на терапію

Симптоми.
Загострення.
Побічні ефекти.
Функція легень.
Задоволеність пацієнтів



Підтвердження діагнозу, якщо потрібно.
Контроль симптомів, модифікованих факторів ризику (зокрема, функції легень).
Супутні захворювання.
Техніка інгаляції та прихильність до терапії.
Уподобання та цілі пацієнта

Усунення модифікованих факторів ризику та лікування супутніх захворювань. Нефармакологічні стратегії.
Протиастматичні препарати (зміна терапії на Крок вище або нижче). Навчання та тренування пацієнта

КОНТРОЛЮВАЛЬНА І РЕКОМЕНДОВАНА ПОЛЕГШУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ (1-й варіант)

Використання фіксованої комбінації ІКС-формотеролу як засобу для полегшення симптомів знижує ризик загострень, якщо порівняти з монотерапією БАКД

КОНТРОЛЮВАЛЬНА ТА АЛЬТЕРНАТИВНА ПОЛЕГШУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ (варіант 2).

Перш ніж розглядати призначення БАКД, переконайтеся, що пацієнт застосовуватиме контролювальний препарат щодня

Інші варіанти контролювальної терапії для лінії 1 або 2

Кроки 1-2:

за необхідності — низькі дози ІКС-формотерол

Крок 3:

підтримувальна терапія низькими дозами ІКС-формотеролом

Крок 4:

підтримувальна терапія середніми дозами ІКС-формотеролом

Крок 5:

додатково — АМТД. Оцінка фенотипу ± анти-IgE, анти-IL5/5R, анти-IL4R. Розглянути можливість застосування високих доз ІКС-формотеролу.

Полегшувальна терапія: фіксована комбінація ІКС-формотерол у низьких дозах за потреби

Крок 1:

прийом ІКС кожен раз разом із БАКД

Крок 2:

підтримувальна терапія низькими дозами ІКС

Крок 3:

підтримувальна терапія низькими дозами ІКС-БАТД

Крок 4:

підтримувальна терапія середніми/високими дозами ІКС-БАТД

Крок 5:

Додатково — АМТД. Оцінка фенотипу ± анти-IgE, анти-IL5/5R, анти-IL4R. Розгляньте можливість застосування високих доз ІКС-БАТД

Полегшувальна терапія: БАКД за потреби

Низькі дози ІКС при кожному прийомі БАКД, або АЛТР щодня, або додавання СЛІТ з КДП	Середні дози ІКС, або додавання АЛТР, або додавання СЛІТ з КДП	Додавання АМТД, або АЛТР, або перехід на високі дози ІКС	Додавання азитроміцину (у дорослих) або АЛТР; або додавання низьких доз ІКС з урахуванням їх можливих побічних ефектів
--	--	--	--

Примітки: КДП — кліщі домашнього пилу; ІКС — оральні кортикостероїди; СЛІТ — сублінгвальна імунотерапія.

Рис. Рекомендована початкова контролювальна терапія для дорослих і підлітків із діагностованою БА

Резюме основних змін GINA, 2021

Продовження. Початок на стор. 43.

Прийом низьких доз ІКС-формотеролу за потреби для полегшення симптомів БА на Кроці 1 терапії дорослих і підлітків (*рівень доказовості (РД) В*) підтверджується непрямыми доказами зниження ризику тяжких загострень, якщо порівняти із застосуванням тільки БАКД за потреби (за даними великого подвійного сліпого дослідження [168], а також відкритого дослідження за участю пацієнтів, які відповідали критеріям терапії Кроку 2 [170]). Чотири великі дослідження також показали аналогічне або вираженіше зменшення частоти тяжких загострень проти щоденного прийому ІКС. Нових ризиків щодо безпеки при прийомі будесоніду-формотеролу за потреби при легкій БА не спостерігали [169-171,190].

Важливі висновки GINA стосовно розширення рекомендацій щодо застосування низьких доз ІКС-формотеролу за потреби (на Кроці 1)

- У пацієнтів із нечастими періодами симптомів астми можуть розвиватися тяжкі або смертельні загострення [191]. GINA рекомендує адекватно оцінювати і своєчасно усувати фактори ризику загострень, а також контролювати симптоми астми.
- Історичне відокремлення так званої інтермітуючої БА від легкої персистуючої астми є випадковим, без будь-яких доказів різниці у відповіді на застосування ІКС [145]. Було зазначено значуще зниження ризику тяжких загострень при використанні ІКС-формотеролу за потреби, якщо порівняти з БАКД за потреби навіть на тлі прийому БАКД двічі на тиждень або рідше [170].
- Ретроспективний аналіз одного дослідження показав, що один день прийому підвищеної дози будесоніду-формотеролу за потреби знижував короточасний (21-денний) ризик розвитку тяжких загострень, якщо порівняти із застосуванням лише БАКД за потреби [192].
- Як показує практика, пацієнти рідко дотримуються призначеної лікарем схеми щоденного прийому ІКС при нечастих симптомах БА [193]. Це наражає хворих на ризик, що супроводжує монотерапію БАКД (при призначенні схеми: щоденний прийом ІКС + БАКД за потреби).
- Докази безпеки й ефективності монотерапії БАКД відсутні. Історично рекомендації з призначення монотерапії БАКД були засновані на припущеннях, що пацієнти з легкою БА не матимуть користі від прийому ІКС.
- Регулярний прийом БАКД протягом усього одного тижня значно збільшує ризику бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням, гіперчутливості і запалення дихальних шляхів, а також знижує відповідь на бронходилататори. Навіть незначне зловживання БАКД (≥ 3 балончики на рік) асоційоване з підвищеним ризиком не лише тяжких загострень, а й, за результатом одного дослідження [89], смерті внаслідок БА.
- Важливою метою GINA є недопущення того, щоб пацієнти поклалися лише на БАКД, а її пріоритетом є уникнення надання суперечливої інформації при навчанні пацієнтів із БА. Раніше таким хворим для полегшення симптомів на самому початку терапії рекомендували монотерапію за допомогою БАКД. Однак пізніше, незважаючи на ефективність БАКД з точки зору пацієнтів, їм повідомляли про необхідність щоденного прийому препарату контролю навіть за відсутності клінічних ознак захворювання — для зменшення використання БАКД. Рекомендація про забезпечення всіх пацієнтів контрольованим препаратом від самого початку терапії (а також при легкій формі астми — ІКС-формотеролом за потреби) дає можливість узгоджено роз'яснити всім пацієнтам важливість не лише полегшення симптомів, але й зниження ризиків, а також не допустити, щоб БАКД були основним ЛЗ для терапії БА.

Практичні рекомендації щодо застосування ІКС-формотеролу при легкій астмі

- Звичайна доза будесоніду-формотеролу за потреби при легкій астмі — це одноразова інгаляція 200/6 мкг (доставлена доза — 160/4,5 мкг), яку приймають щоразу, коли це необхідно, для полегшення симптомів. Максимальна рекомендована добова доза будесоніду-формотеролу за потреби — 72 мкг формотеролу (доставлена доза — 54 мкг). Однак у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) при легкій формі астми такі високі дози застосовували рідко, у середньому використовували приблизно 3-4 дози на тиждень [168-170].
- Після використання низьких доз ІКС-формотеролу за потреби полоскання рота не рекомендується, оскільки цього не робили в жодному з досліджень легкої астми, при цьому збільшення ризику розвитку кандидозу ротової порожнини не зазначалося.
- Застосування інших комбінованих препаратів ІКС-формотеролу за потреби (крім фіксованої комбінації будесоніду-формотеролу) не вивчали. Однак із цією метою також можна застосовувати комбінацію беклометазон-формотерол. Обидва препарати добре зарекомендували себе для використання за потреби в рамках підтримувальної і полегшувальної терапії на Кроках 3-5 [173].
- 6-тижневе дослідження показало, що використання низьких доз будесоніду-формотеролу перед тренуваннями в пацієнтів із легкою астмою знижує частоту бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням, так само як і звичайні щоденні низькі дози ІКС і БАКД для полегшення симптомів і перед тренуванням [195]. Потрібні додаткові випробування, але наведене дослідження припускає, що пацієнти з легкою астмою, які приймають ІКС-формотерол за потреби для запобігання загостренням і контролю симптомів, можуть у разі необхідності застосовувати ті самі ЛЗ перед тренуваннями і не потребують прийому БАКД перед фізичним навантаженням (РД В).

Альтернативні варіанти лікування для дорослих і підлітків на Кроці 1 (2-й варіант)

Низьку дозу ІКС приймають щоразу, коли застосовують БАКД (РД В): доказів безпеки й ефективності цього підходу набагато менше, ніж для фіксованої комбінації ІКС-формотеролу за потреби. Однак це можливо в тих країнах, де така фіксована комбінація недоступна з різних причин (немає в наявності, висока вартість). Докази ефективності цієї стратегії на Кроці 1 є непрямыми (були проведені дослідження з окремими або комбінованими інгаляторами ІКС і БАКД, які призначали на Кроці 2) [196-199]. Ця рекомендація направлена на зниження ризику розвитку тяжких загострень, також були враховані труднощі досягнення

хорошого комплаєнсу до регулярного прийому ІКС у пацієнтів із нечастими симптомами.

Для пацієнтів із частотою симптомів менше ніж двічі на місяць на Кроці 1 GINA з 2014 року пропонує регулярний щоденний прийом низьких доз ІКС для зниження ризику загострень. Ця інформація базується на непрямих доказах досліджень за участю пацієнтів, які відповідали критеріям лікування Кроку 2 (РД В) [145, 190, 200]. Однак у край малоймовірно, що пацієнти, в яких симптоми захворювання проявляються рідше 2 разів на місяць, регулярно використовуватимуть ІКС. Це в результаті наражає їх на ризик, пов'язаний із монотерапією БАКД. Ось чому такий режим більше не рекомендується для цієї групи пацієнтів.

Не рекомендується!

GINA більше не рекомендує для лікування монотерапію БАКД у дорослих і підлітків

Незважаючи на те що інгаляційні БАКД дуже ефективні для швидкого купірування симптомів БА [201], пацієнти, які приймають лише БАКД (якщо порівнювати з ІКС), мають підвищений ризик смерті внаслідок хвороби (РД А) [89] і невідкладної медичної допомоги, пов'язаної з БА (РД А) [203], навіть за наявності хорошого контролю симптомів [204]. Ризик загострень астми і смерті підвищувався зі збільшенням частоти використання БАКД, у тому числі в пацієнтів, які отримували тільки БАКД [89]. Одне довгострокове дослідження регулярного прийому БАКД пацієнтами з вперше діагностованою БА показало гірші результати і нижчу функцію легень, ніж у тих пацієнтів, які від самого початку щодня отримували низькі дози ІКС [205].

Для дорослих пацієнтів інгаляційні антихолінергічні препарати (іпратропій) являють собою потенційну альтернативу БАКД для рутинного полегшення симптомів БА. Однак ці ЛЗ мають повільніший початок дії. Пероральні БАКД і теофілін асоційовані з вищим ризиком побічних ефектів і не рекомендовані до застосування. Не проводилися довгострокові дослідження безпеки для оцінки ризику тяжких загострень при застосуванні цих препаратів для полегшення симптомів у пацієнтів, які паралельно не приймали ІКС.

Представник БАТД формотерол має швидкий початок дії і так само ефективний у дорослих і в дітей [206], як і БАКД. Формотерол знижує ризик тяжких загострень на 15-45% проти БАКД за потреби [207]. Водночас **регулярний або частий прийом БАТД без ІКС категорично не рекомендується через підвищений ризик загострень БА (РД А)** [121, 210].

Крок 2

Рекомендована тактика лікування дорослих і підлітків на Кроці 2: низькі дози ІКС-формотеролу — прийом за потреби для полегшення симптомів, а також, якщо необхідно, перед фізичними навантаженнями (1-й варіант)

Доведено ефективність використання фіксованої комбінації: контролер + засіб для полегшення симптомів у вигляді низьких доз будесоніду-формотеролу:

- Велике подвійне сліпе дослідження легкої астми показало зниження частоти тяжких загострень на 64% проти монотерапії БАКД [168]. Результати аналогічні таким відкритим дослідженням за участю пацієнтів із легкою БА, які раніше приймали лише БАКД (РД А) [170].
- Два великих подвійних сліпих дослідження легкої астми показали, що в разі тяжких загострень ефективність будесоніду-формотеролу за потреби не поступається такій щоденного прийому ІКС [168, 169].
- Два відкритих рандомізованих контрольованих дослідження, в яких продемонстровано, яким чином пацієнти з легкою астмою використовуватимуть ІКС-формотерол за потреби в реальному житті, показали, що ризик тяжких загострень при прийомі будесоніду-формотеролу за потреби був меншим за такий у разі підтримувальної ІКС-терапії (РД А) [170, 171].
- В усіх чотирьох дослідженнях [173, 174, 180, 182] стратегія застосування ІКС-формотеролу за потреби асоціювалася з істотно нижчою середньою дозою ІКС, а не з низькою підтримувальною дозою ІКС.
- Ретроспективний аналіз одного дослідження [168] показав, що один день прийому більш як двох доз будесоніду-формотеролу за потреби сприяє зниженню короточасного (21 день) ризику розвитку тяжких загострень БА, якщо порівняти із застосуванням однієї дози тербуталіну за потреби. Це підтверджує важливість своєчасного прийому ІКС-формотеролу [192].

Найбільш значущі аспекти рекомендації GINA щодо застосування фіксованої комбінації ІКС-формотеролу за потреби

- Необхідність запобігання тяжким загостренням у пацієнтів із легкими або нечастими симптомами. Загострення можуть виникати в результаті впливу непередбачуваних тригерів, таких як вірусні інфекції, алергени, забруднення довкілля, стрес.
- Бажання уникати необхідності щоденного прийому ІКС при легкій БА, оскільки клінічна практика свідчить про незадовільне дотримання такого режиму прийому ІКС у цій групі пацієнтів.
- Дуже невеликі відмінності в ОФВ₁ (приблизно 30-50 мл), контролі симптомів (різниця в оцінці за ACQ-5 приблизно 0,15 проти мінімальної клінічно значущої різниці 0,5), а також кількості днів без симптомів БА (середня різниця 10,6 днів на рік) [168, 169], якщо порівнювати з регулярним прийомом ІКС, були оцінені як менш важливі. Зазначені відмінності не накопичувались упродовж 12 міс дослідження. Первинними точками в результатах одного дослідження [168] були «тижні добре контрольованої астми», але вони не вважались надійними, оскільки ґрунтувалися на більш ранній концепції контролю БА і систематично виявлялися необ'єктивними проти результатів у групі ІКС-формотеролу за потреби. Це відбувалося через те, що пацієнтам, які отримували ІКС-формотерол, дозволялося приймати набагато меншу

дозу ІКС на тиждень, ніж пацієнтам на підтримувальній терапії ІКС до того моменту, як тиждень розцінювали як такий, що характеризується недостатнім контролем.

• FeNO (уміст оксиду азоту (NO) у видихуваному повітрі) був значно зниженим як при використанні будесоніду-формотеролу за потреби, так і в разі підтримувальної терапії ІКС. Значної різниці в ефективності при лікуванні будесонідом-формотеролом за потреби за вихідним рівнем еозинофілів або FeNO не було [170, 171].

Альтернативна тактика лікування дорослих і підлітків на Кроці 2: щоденна низька доза ІКС + БАКД за потреби (2-й віріант)

При регулярному щоденному прийомі низьких доз ІКС + БАКД за потреби найважливішим критерієм було зниження ризику розвитку тяжких загострень. Є велика кількість РКД і обсерваційних досліджень, результати яких демонструють значуще зниження ризиків тяжких загострень, госпіталізацій і смертності при регулярному прийомі ІКС у низьких дозах; частота симптомів БА і бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням, також зменшувалась (РД А) [190, 200, 202, 211, 212] . Частота тяжких загострень при прийомі низьких доз ІКС зменшувалась удвічі навіть у групі пацієнтів із частотою симптомів 0-1 раз на тиждень [145].

Однак при призначенні пацієнту з легкою астмою щоденного прийому ІКС лікарі мають урахувати вкрай низьку прихильність до підтримувальної терапії ІКС у цій групі пацієнтів, що наражає їх на ризик, пов’язаний із монотерапією БАКД. Надмірне використання БАКД (≥3 200-дозових балончики на рік, у тому числі в середньому – частіше 1 разу на день), асоційоване з підвищеним ризиком тяжких загострень [89, 123], у тому числі, за даними одного дослідження [89], смертності, навіть у тих пацієнтів, які додатково приймають ІКС-умісний контролювальний препарат.

Інші варіанти лікування дорослих і підлітків на Кроці 2

Низьку дозу ІКС приймають кожного разу, коли застосовують БАКД – (у фіксованій комбінації або їх поєднання в різних інгаляторах), – ще один варіант лікування, коли ІКС-формотерол за потреби недоступний, і пацієнт навряд чи застосовуватиме ІКС регулярно. Докази ефективності такої схеми отримані в ході двох досліджень за участю дорослих і двох досліджень за участю дітей і підлітків, які застосовували ІКС + БАКД окремо або в складі комбінованих інгаляторів [196-198, 213]. Ці дослідження не показали різниці в частоті загострень проти щоденного прийому ІКС.

АЛТР менш ефективні за ІКС [214], особливо при загостреннях (РД А). Перед призначенням монтелукасту лікар має враховувати переваги і ризики препарату і проінформувати пацієнтів про ризик небажаних явищ із боку центральної нервової системи. FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) віднедавна вимагає виділяти це попередження про можливий ризик розвитку серйозних побічних ефектів із боку психічного здоров’я пацієнтів [215].

Для дорослих або підлітків, які раніше не отримували контролювальну терапію, регулярна щоденна комбінація низьких доз ІКС-БАТД як стартова підтримувальна терапія зменшує частоту симптомів БА і покращує функцію легень, якщо порівняти з прийомом лише низьких доз ІКС. Але таке лікування не тільки дорожче, воно не знижує ризик загострень проти монотерапії ІКС (РД А) [216].

Пацієнтам із виключно сезонною алергічною астмою (наприклад, на пилок берези) без періодичних симптомів варто починати прийом ІКС щодня або комбінації ІКС-формотеролу за потреби відразу після появи перших симптомів БА і продовжувати протягом 4 тиж після закінчення сезону цвітіння відповідної рослини (РД D).

Не рекомендується!

- ✓ Пролонгована форма теофіліну показала слабку ефективність при астмі (РД В) [217-219], а часті побічні ефекти препарату в разі застосування вищих доз можуть бути небезпечними для життя [220].
- ✓ Кромони (недокроміл натрію і кромоглікат натрію) мають хороший профіль безпеки, але низьку ефективність (РД А) [221-223], а інгалятори, що їх містять, потребують копіткого щоденного промивання, щоб уникнути засмічення.

Крок 3

Перш ніж перейти до Кроку 3, необхідно переконатися у відсутності таких проблем, як неправильна техніка використання інгалятора, незадовільне дотримання режиму прийому ЛЗ і шкідливий вплив довкілля, а також упевнитись у тому, що клінічні симптоми зумовлені саме астмою.

Рекомендована тактика лікування дорослих і підлітків на Кроці 3: підтримувальна і полегшувальна терапія низькими дозами ІКС-формотеролу (1-й варіант)

Для дорослих і підлітків рекомендованим підходом на Кроці 3 є застосування ІКС-формотеролу в низьких дозах для підтримувальної і полегшувальної терапії (maintenance and reliever treatment, MART). Для цього використовують низькі дози ІКС-формотеролу – будесоніду-формотеролу або беклометазону-формотеролу.

У дорослих і підлітків із більш як одним загостренням за попередній рік підтримувальна і полегшувальна терапія ІКС-формотеролом знижувала частоту загострень і забезпечувала такий самий рівень контролю астми при відносно низьких дозах ІКС, якщо порівняти з підтримувальним лікуванням фіксованими дозами ІКС-БАТД або вищими дозами ІКС, із додаванням в обох випадках БАКД за потреби (РД А) [224-229]. У відкритих дослідженнях, в яких не враховували наявність в анамнезі тяжких загострень, підтримувальна і полегшувальна терапія ІКС-формотеролом також значно зменшувала частоту тяжких загострень при нижчій середній дозі ІКС [224, 230].

При підтримувальній і полегшувальній терапії ІКС-формотеролом максимальна рекомендована добова доза формотеролу становить 72 мкг (відміряна доза) (доставлена доза – 54 мкг) для комбінації будесоніду-формотеролу, і 48 мкг (відміряна доза) (доставлена доза – 36 мкг) – для беклометазону-формотеролу.

Не можна використовувати ІКС-формотерол як засіб для полегшення симптомів у пацієнтів, які отримують іншу підтримувальну терапію ІКС-БАТД, через відсутність доказів безпечності й ефективності такої схеми.

Альтернативна тактика лікування дорослих і підлітків на Кроці 3: підтримувальна терапія ІКС-БАТД + БАКД за потреби (2-й варіант)

Підтримувальна терапія ІКС-БАТД + БАКД за потреби: у пацієнтів, які отримують підтримувальну дозу ІКС та БАКД за потреби, додавання БАТД в комбінацію

додатково покращує симптоматику і функцію легень, а також знижує ризик загострень, якщо порівнювати з тією самою дозою ІКС (РД А) [231, 232], але спостерігається лише невелике скорочення використання засобів для полегшення симптомів.

Схвалені інгалятори з фіксованою комбінацією ІКС-БАТД для підтримувального лікування астми на Кроці 3 містять низькі дози ІКС-БАТД: флутиказону пропіонат-формотерол; флутиказону фуоат-вілантерол; флутиказону пропіонат-сальметерол; беклометазон-формотерол; будесонід-формотерол; мометазон-формотерол; мометазон-індакатерол (табл.).

У великому дослідженні в реальних умовах була продемонстрована більша ефективність комбінації флутиказону фуоату і вілантеролу щодо контролю симптомів астми, порівнюючи зі стандартним лікуванням; також не було зазначено жодної різниці в ризику розвитку загострень [235, 236].

Інші варіанти контролювальної терапії БА на Кроці 3 в дорослих і підлітків

- У дорослих пацієнтів з алергічним ринітом (АР), сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу (КДП) і субоптимально контролюваною астмою, незважаючи на застосування від низьких до високих доз ІКС, варто розглянути можливість додавання сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (СЛІТ) алергенами за умови ОФВ₁ >70% від прогнозованого [237, 238].
- Ще один підхід до лікування дорослих і підлітків – збільшення дози ІКС до середньої (табл.) [135], але на цьому Кроці він менш ефективний, ніж додавання БАТД (РД А) [239, 240].
- Інші менш ефективні схеми: низькі дози ІКС + АЛТР, або тільки АЛТР (РД А) [241], або низькі дози пролонгованої форми теофіліну (РД В) [242].
- Треба пам’ятати про те, що прийом монтелукасту асоційований із високими ризиками для здоров’я і життя пацієнтів (попередження FDA).

Таблиця (оновлена). Низькі, середні й високі добові дози ІКС (монотерапія або в поєднанні з БАТД)			
Дорослі і підлітки (≥12 років)			
Назва препарату	Загальна добова доза ІКС, мкг		
	Низька	Середня	Висока
Беклометазону дипропіонат (ДІПТ, стандартні частинки, ГФА)	200-500	>500-1000	>1000
Беклометазону дипропіонат (ПДІ або ДІПТ, наддрібні частинки, ГФА)	100-200	>200-400	>400
Будесонід (ПДІ або ДІПТ, стандартні частинки, ГФА)	200-400	>400-800	>800
Циклесонід (ДІПТ, наддрібні частинки, ГФА)	80-160	>160-320	>320
Флутиказону фуоат (ПДІ)	100	200	
Флутиказону пропіонат (ПДІ)	100-250	>250-500	>500
Флутиказону пропіонат (ДІПТ, стандартні частки, ГФА)	100-250	>250-500	>500
Мометазону фуоат (ПДІ)	Залежить від пристрою DPI – див. інформацію про продукт		
Мометазону фуоат (ДІПТ, стандартні частки, ГФА)	200-400		>400
Примітки: ПДІ (DPI) – порошок для інгаляцій; ГФА (HFA) – пропелент гідрофторалкан; ДІПТ (pMDI) – дозований інгалятор під тиском. Увага! ІКС в ДІПТ бажано використовувати зі спейсерами! Необхідно уважно вивчати інформацію від виробника про нові препарати ІКС, у тому числі генерики, оскільки ЛЗ з однаковим умістом тієї самої активної речовини можуть бути клінічно нееквівалентними. Комбіновані інгалятори, що містять антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії (АМТД), можуть містити різну дозу ІКС. Це не таблиця еквівалентності. Дози можуть відрізнятися залежно від країни, препаратів, доступних у певній місцевості, нормативного маркування і клінічних рекомендацій. Низькі дози ІКС забезпечують більшу частину клінічних переваг у більшості хворих на астму. Однак реакція на ІКС у різних пацієнтів відрізняється, тому деяким із них можуть знадобитися середні дози ІКС у разі неконтрольованої астми або триваючих загострень, попри хороший комплаєнс і правильну техніку застосування низьких доз ІКС (з/без БАТД). Високі дози ІКС (у поєднанні з БАТД або окремо) необхідні дуже рідко. Їх тривале застосування пов’язане з підвищеним ризиком місцевих і системних побічних ефектів, що потрібно брати до уваги, зваживши потенційну користь. Добові дози в таблиці вказані як відміряні. Читайте про точні дозування в інструкціях із застосування препаратів.			

Крок 4

Хоча на груповому рівні найбільшої користі від ІКС досягають при застосуванні низьких доз, індивідуальна відповідь на ІКС варіює. Тому деяким пацієнтам, в яких БА не вдається контролювати низькою дозою КС у комбінації з БАТД, незважаючи на дотримання режиму лікування і правильну техніку інгаляції, може бути показано підвищення підтримувальної дози до середньої. На Кроці 4 більше не рекомендуються високі дози ІКС.

Перш ніж перейти до Кроку 4, необхідно переконатися у відсутності таких проблем, як неправильна техніка використання інгалятора, погане дотримання пацієнтом режиму лікування і негативний вплив довкілля, а також підтвердити, що клінічні симптоми спричинені астмою.

Рекомендований підхід до лікування дорослих і підлітків на Кроці 4: підтримувальна і полегшувальна терапія за допомогою середніх доз ІКС у комбінації з формотеролом (1-й варіант)

Для дорослих і підлітків комбінація ІКС-формотеролу для підтримувальної та полегшувальної терапії ефективніше зменшує частоту загострень, ніж така сама підтримувальна доза ІКС-БАТД або вищі дози ІКС (РД А) [228]. Найбільше зниження ризику спостерігали в пацієнтів із тяжкими загостреннями в анамнезі [173], але MART також показала значно більшу ефективність, ніж традиційні методи у відкритих дослідженнях, в яких пацієнтів не відбирали за більшим ризиком

Резюме основних змін GINA, 2021

Продовження. Початок на стор. 43.

загострення [223]. На Кроці 4 режим MART може бути призначений у вигляді підтримувальної терапії середніми дозами будесоніду або беклометазону в комбінації з формотеролом, а як полегшувальний засіб використовували низькі дози ІКС в комбінації з формотеролом. Максимальна рекомендована добова доза формотеролу — 72 мкг в 1 інгаляції (54 мкг доставленої дози) для будесоніду-формотеролу, і 48 мкг (36 мкг доставленої дози) — для беклометазону-формотеролу.

Альтернативне лікування дорослих і підлітків на Кроці 4: середні або високі дози ІКС-БАТД + БАКД за потреби (2-й варіант)

Як було вже зазначено, індивідуальна відповідь на ІКС-БАТД варіює, і деяким пацієнтам із неконтрольованою астмою або частими загостреннями на тлі прийому низьких доз ІКС-БАТД, незважаючи на дотримання режиму лікування і правильну техніку інгаляції, можуть бути призначені середні дози ІКС-БАТД (РД В) [167] + БАКД за потреби в разі, якщо підтримувальна і полегшувальна терапія недоступні. Іноді можуть знадобитися високі дози ІКС-БАТД.

Інші варіанти контролювальної терапії для дорослих і підлітків на Кроці 4

Якщо не вдається досягти стійкого контролю БА за допомогою низьких або середніх доз ІКС-БАТД, можна розглянути додаткову терапію антагоністами мускаринових рецепторів тривалої дії (АМТД) в окремому інгаляторі для пацієнтів віком ≥ 6 років (тіотропій) або в комбінованому (потрійному) інгаляторі для пацієнтів віком від 18 років (беклометазон-формотерол-глікопіроній; флутиказону фураат-вілантерол-умеклідіній; мометазон-індакатерол-глікопіроній). Додавання АМТД до низьких доз ІКС-БАТД помірно покращує функцію легень (РД А) [188, 247-251], але без особливої різниці в клінічній симптоматиці. У деяких дослідженнях додавання АМТД до ІКС-БАТД незначуще зменшувало частоту загострень, якщо порівнювати з деякими препаратами ІКС-БАТД в низьких або середніх дозах [188, 247-249, 252].

Однак у пацієнтів із загостреннями на тлі прийому низьких доз ІКС-БАТД, перш ніж розглядати можливість додавання АМТД, дозу ІКС потрібно збільшити принаймні до середньої, або лікування має бути переведено на MART ІКС-формотеролом. В одному дослідженні частота тяжких загострень була нижчою в пацієнтів, які отримували вищі дози флутиказону фураату + вілантеролу (ІКС-БАТД), ніж у хворих, які отримували нижчі дози флутиказону фураату-вілантерол-умеклідіній (ІКС-БАТД-АМТД) [250].

Недостатньо доказів для підтримки ІКС-АМТД на Кроці 4 проти комбінації низьких або середніх доз ІКС-БАТД; усі дослідження проводили з ІКС і тіотропієм в окремих інгаляторах [248]. В одному аналізі відповідь на додавання АМТД до середньої дози ІКС, за ОФВ₁, АСQ і частотою загострень, не змінювалася залежно від вихідних демографічних даних, індексу маси тіла, ОФВ₁, оборотності ОФВ₁ або статусу некурця чи відмови від куріння в минулому [253].

Можна розглянути доцільність СЛІТ у дорослих пацієнтів з АР і сенсibilізацією до КДП за наявності субоптимального контролю астми на тлі прийому низьких, середніх або високих доз ІКС за умови, що ОФВ₁ $> 70\%$ від прогнозованого.

Ефективність будесоніду в середніх або високих дозах може бути поліпшена за рахунок прийому 4 рази на добу (РД В) [254, 255], проте при цьому можливі проблеми з дотриманням такого режиму. Інші ІКС можна приймати двічі на добу (РД Д). Інші препарати на додаток до ІКС у середніх/високих дозах для дорослих/підлітків менш ефективні за БАТД. Серед них АЛТР (РД А) [256-260] або низькі дози пролонгованої форми теофіліну (РД В) [218]. Однак жодну з цих схем не порівнювали з MART ІКС-формотеролом.

Крок 5

Рекомендоване лікування дорослих, підлітків і дітей на Кроці 5: необхідно провести експертну оцінку, визначення фенотипу і призначити додаткову терапію.

Пацієнти будь-якого віку зі стійкими симптомами або загостреннями, незважаючи на правильну техніку інгаляції і хорошу прихильність до лікування на Кроці 4, і для яких уже були розглянуті інші варіанти лікування, мають бути направлені до фахівця із досвідом у діагностиці й лікуванні тяжкої астми (РД Д) [144].

За наявності тяжкої астми, так само як і астми легкого/середнього ступеня тяжкості [260], показники учасників РКД можуть не відповідати таким пацієнтів, яких спостерігають у клінічній практиці. Наприклад, у реєстраційному дослідженні було показано, що понад 80% осіб із тяжкою астмою були б виключені з недавніх нормативних досліджень біологічної терапії [263].

Варіанти лікування астми, що важко лікується, і тяжкої астми в підлітків і дорослих, які можуть бути розглянуті після оптимізації вже призначеної терапії (із урахуванням місцевої доступності та умов страхової медицини):

- **Комбінацію високих доз ІКС-БАТД** можна розглядати для дорослих і підлітків, але в більшості пацієнтів збільшення дози ІКС зазвичай не має додаткових переваг (РД А) [128, 135, 240]. Крім того, є підвищений ризик розвитку побічних ефектів, зокрема пригнічення функції надниркових залоз [264]. Високі дози рекомендуються тільки на експериментальній основі впродовж 3-6 міс у разі неможливості досягти хорошого контролю астми за допомогою середніх доз ІКС + БАТД і/або третього контролювального препарату (наприклад, АЛТР або пролонгованої форми теофіліну (РД В) [218, 259]).

- **АМТД** додатково можуть бути призначені в окремому інгаляторі пацієнтам віком від 6 років (тіотропій) або в комбінованому (потрійному) інгаляторі для пацієнтів віком від 18 років (беклометазон-формотерол-глікопіроній; флутиказону фураат-вілантерол-умеклідіній; мометазон-індакатерол-глікопіроній), у тих випадках, коли астма погано контролюється за допомогою середніх або високих доз ІКС-БАТД [188, 248-250, 253]. Додавання АМТД до ІКС-БАТД помірно покращує функцію легень (РД А), але майже не впливає на клінічні симптоми. У деяких дослідженнях додавання АМТД помірно збільшувало час до розвитку тяжкого загострення, що потребувало ОКС (РД В) [188, 248, 249]. При призначенні

комбінованої терапії ІКС-БАТД-АМТД пацієнтам із загостреннями на тлі прийому ІКС-БАТД важливо призначити достатню дозу ІКС, а не використовувати комбінацію низьких доз ІКС-БАТД-АМТД.

- **Додавання азитроміцину** (тричі на тиждень) може бути розглянуто після направлення до фахівця для дорослих пацієнтів із персистуючими симптомами астми на тлі прийому високих доз ІКС-БАТД. Перш ніж розглядати можливість додавання азитроміцину, необхідно дослідити мокротиння на наявність атипичних мікобактерій, провести ЕКГ — на виявлення подовженого інтервалу QTc (повторити дослідження через місяць після лікування), а також врахувати ризик підвищення стійкості до протимікробних препаратів [265]. При прийомі азитроміцину в дозі 500 мг тричі на тиждень частою побічною дією є діарея [266]. Лікування азитроміцином рекомендується упродовж не менш ніж 6 міс, оскільки через 3 міс в клінічних випробуваннях явного поліпшення не спостерігали [266, 505]. Докази для цієї рекомендації було отримано на основі результатів метааналізу двох клінічних досліджень у дорослих зі стійкими симптомами астми, що показали зменшення частоти загострень при прийомі середніх або високих доз ІКС-БАТД пацієнтами з еозинофілією або нееозинофілією профілем і високих доз ІКС-БАТД (РД В) [267]. Додаткове призначення азитроміцину дорослим рекомендується тільки після консультації спеціаліста через можливість розвитку індивідуальної та популяційної резистентності мікроорганізмів до цього антибіотика [266].

- **Додавання анти-IgE** (омалізумаб) показано пацієнтам у віці ≥ 6 років із помірною або тяжкою алергічною астмою, яку не вдається контролювати на Кроках 4-5 (РД А) [268, 269].

- **Додавання анти-інтерлейкіну-5/5R** (анти-IL-5/5R; підшкірне введення меполізумабу пацієнтам віком ≥ 6 років; внутрішньовенне введення реслізумабу пацієнтам віком ≥ 18 років; підшкірне введення бенралізумабу пацієнтам віком ≥ 12 років) показано в разі тяжкої еозинофільної астми, яка не піддається контролю на Кроках 4-5 (РД А) [270-274]. Дані про ефективність меполізумабу в дітей віком 6-11 років обмежені одним невеликим відкритим неконтрольованим дослідженням [275].

- **Додавання анти-IL-4R α** (підшкірне введення дупілумабу) можливе в пацієнтів віком ≥ 12 років із тяжкою астмою 2-го типу або в осіб, які потребують підтримувального лікування оральними кортикостероїдами (ОКС) (РД А) [276-278].

- **Лікування за результатами дослідження мокротиння:** для дорослих із персистенцією симптомів і/або загостреннями, незважаючи на високі дози ІКС або ІКС-БАТД, лікування може бути скореговано залежно від рівня еозинофілії ($> 3\%$) в індукованому мокротинні. Така стратегія при тяжкій астмі сприяє зменшенню частоти загострень і/або зниженню доз ІКС (РД А) [174], однак лише деякі лікарі нині мають доступ до рутинного дослідження мокротиння.

- **Додаткове лікування з проведенням бронхіальної термопластики** може бути розглянуто в деяких дорослих пацієнтів із тяжкою астмою (РД В) [144]. Докази обмежені окремими пацієнтами. Довгострокові ефекти, якщо порівняти з контрольною групою пацієнтів (у тому числі пов'язані з функцією легень), невідомі.

- **Додавання низьких доз ОКС** (еквівалент 27,5 мг/добу преднізолону) можуть бути ефективні в деяких дорослих із тяжкою астмою (РД Д), але часто пов'язані зі значними побічними ефектами (РД А) [280-282]. ОКС варто розглядати лише в дорослих із поганим контролем симптомів і/або частими загостреннями на тлі правильної техніки інгаляції і дотримання режиму лікування на Кроці 5, за умови виключення інших супутніх чинників і додаткових методів лікування, у тому числі біопрепаратів. Необхідно попередити пацієнтів про можливі побічні ефекти ОКС [281]. На тлі їх прийому важливо контролювати пацієнтів на предмет ризику пригнічення надниркових залоз і остеопорозу. При призначенні ГКС більш як на 3 міс треба провести консультацію щодо способу життя і за необхідності призначити препарати для профілактики остеопорозу [283].

- **MART ІКС-формотеролом:** немає прямих доказів про доцільність призначення MART пацієнтам, які отримують додатково АМТД або біологічну терапію. Однак варто враховувати, що в разі переведення пацієнта з MART на стандартну терапію ІКС-БАТД + БАКД за потреби підвищується ризик загострень.

Додаткове призначення азитроміцину (у дорослих)

Результати нового метааналізу і стурбованість із приводу проблеми антибіотикорезистентності пояснюють вибір азитроміцину як додаткового ЛЗ до схеми лікування тяжкої астми в пацієнтів віком від 18 років (після консультування фахівцем на 5-му Кроці). Немає достовірних доказів ефективності азитроміцину в поєднанні із середніми дозами ІКС-БАТД. Рекомендації щодо призначення «макролідів» були змінені на «азитроміцин», оскільки всі отримані докази пов'язані із застосуванням азитроміцину.

Еозинофілія крові – відповідність критеріям для біологічного лікування

Рівень еозинофілів у крові визначають повторно в тих пацієнтів із тяжкою БА, в яких під час першого обстеження він був низьким. Така необхідність підтверджена дослідженням, яке показало, що в 65% пацієнтів, які отримували середню або високу дозу ІКС-БАТД, рівень еозинофілів змінювався впродовж 12 місяців. Для визначення показань до біологічної терапії клініцистам рекомендується оцінити рівень еозинофілів у крові залежно від референсних значень конкретної лабораторії. Щоб уникнути неоднозначності оцінки зазначеного критерію під час встановлення діагнозу тяжкої астми був запропонований інший варіант критеріальної оцінки рівня еозинофілів, який використовують різні медичні установи (наприклад, ≥ 150 або ≥ 300 /мкл).

За матеріалами Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org

Підготувала Ірина Чумак