

Глобальна ініціатива з лікування хронічного обструктивного захворювання легень

Кишеньковий довідник з діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Посібник для медичних працівників

Огляд рекомендацій GINA 2023 року (<https://ginasthma.org/>)

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з трьох головних причин смерті в усьому світі. 90 % випадків смерті від ХОЗЛ трапляються в країнах з низьким і середнім рівнем доходу (LMIC) [1, 2]. Понад 3 мільйони людей померли від ХОЗЛ у 2012 році, що становило 6 % від усіх смертей у світі. ХОЗЛ є важливою проблемою для системи охорони здоров'я, якій, однак, можна запобігти і яка піддається лікуванню.

ХОЗЛ є основною причиною хронічної захворюваності та смертності у світі; багато людей страждають від цієї хвороби роками і передчасно помирають від неї чи її ускладнень. Згідно з прогнозами очікується, що тягар ХОЗЛ буде збільшуватися протягом наступних десятиліть у зв'язку із подальшим впливом факторів ризику ХОЗЛ і старіння населення [3].

Цей кишеньковий посібник було розроблено на основі Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (Звіт за 2023 р.), метою якого є надання неупередженого огляду поточних доказів для оцінки, діагностики та лікування пацієнтів із ХОЗЛ, який може допомогти клініцистам. Обговорення ХОЗЛ та ведення пацієнтів з ХОЗЛ, рівні доказів і конкретні цитати з наукової літератури включені в цей документ, доступний за посиланням на www.goldcopd.org.

Що таке ХОЗЛ?

Ключові моменти:

Визначення

- Хронічне обструктивне захворювання легень – це гетерогенний стан легень, що характеризується наявністю хронічних респіраторних симптомів (задишка, кашель, виділення мокротиння з періодами загострення) через аномалії стану дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) та/або альвеол (емфізема), що викликають стійку, часто прогресуючу обструкцію повітряного потоку.

Причини та фактори ризику

- ХОЗЛ є результатом взаємодії генів (G) із середовищем (E), що відбувається протягом життя (T) особи (GETomics), і може призводити до пошкодження тканини легень та/або змінити процеси їх нормального розвитку/старіння.
- Основним фактором навколишнього середовища, що призводить до ХОЗЛ, є куріння тютюну та вдихання токсичних

частинки і газів від побутового та зовнішнього забруднення повітря. Також можливий вплив інших екологічних факторів і факторів хазяїна (включаючи аномальний розвиток легень і прискорене старіння легень).

- Найважливішим (хоча й рідкісним) генетичним фактором ризику ХОЗЛ, відомим на сьогодні, є мутація гена SERPINA1, які призводять до дефіциту α -1 антитрипсину. Є також ряд інших генетичних варіантів, що асоціюються зі зниженою функцією легень і ризиком розвитку ХОЗЛ, але їх індивідуальний ефект невеликий.

Діагностичні критерії

- У відповідному клінічному контексті (див. «Визначення» та «Причини та фактори ризику» вище), наявність не повністю зворотного обмеження повітряного потоку (тобто ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 після бронходилатації), виміряного за методом спірометрії, підтверджує діагноз ХОЗЛ.
- Деякі люди можуть мати респіраторні симптоми та/або структурні ураження легень (наприклад, емфізема) та/або фізіологічні відхилення (включаючи низький нормальний ОФВ1, затримку газу, гіперінфляцію, знижену дифузійну здатність легень та/або швидке зниження ОФВ1) без обструкції повітряного потоку (ОФВ1/ФЖЄЛ \geq 0,7 після бронходилатації). Такі стани визначаються як «перед-ХОЗЛ стани». Термін «PRISm» (порушення спірометрії при збереженому співвідношенні) був запропонований для визначення тих пацієнтів, що мають нормальне співвідношення, але не нормальні показники спірометрії. Суб'єкти з перед-ХОЗЛ станом або PRISm мають ризик розвитку обструкції повітряного потоку із часом, але вона розвивається не у всіх із них.

Клінічна картина

- Пацієнти з ХОЗЛ зазвичай скаржаться на задишку, обмеження фізичної активності та/або кашель із або без виділення мокротиння. У таких пацієнтів також можуть виникати гострі респіраторні події, що характеризуються посиленням проявів респіраторних симптомів, що називаються загостреннями, і які потребують специфічної профілактики та лікувальних заходів.
- Пацієнти з ХОЗЛ часто мають інші супутні захворювання, які впливають на їх клінічний стан і прогноз, а також потребують специфічного лікування. Ці супутні захворювання можуть імітувати та/або посилювати загострення ХОЗЛ.

Нові можливості

- ХОЗЛ є поширеною хворобою, якій можна запобігти та лікувати, але вона часто не діагностується або діагностується неправильно. Це в свою чергу призводить до того, що пацієнти не отримують лікування взагалі або отримують неправильне лікування. Правильна і рання діагностика ХОЗЛ може мати дуже значний вплив на громадське здоров'я.
- Усвідомлення факту, що фактори навколишнього середовища, окрім куріння, можуть сприяти розвитку ХОЗЛ, що ХОЗЛ може початися в ранньому віці і вражати молодих людей, а також що є передвісники захворювання (перед-ХОЗЛ, PRISm), відкриває нові можливості для його профілактики, ранньої діагностики та швидкого й відповідного терапевтичного втручання.

Діагностика та обстеження

Ключові моменти

- Діагноз ХОЗЛ слід розглядати у будь-якого пацієнта, який має задишку, хронічний кашель або виділення мокротиння, рецидивні інфекції нижніх дихальних шляхів та/або вплив факторів ризику захворювання в анамнезі. Однак обов'язковим критерієм для постановки діагнозу ХОЗЛ є наявність ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 після прийому бронходилататора при проведенні спонукальної спірометрії.
- Цілями початкової оцінки ХОЗЛ є визначення ступеня обструкції дихального потоку, вплив захворювання на стан здоров'я пацієнта та ризик майбутніх подій (наприклад, загострення, госпіталізація або смерть), для управління та коригування терапії.
- У пацієнтів із ХОЗЛ із персистентними симптомами після початкового лікування можуть бути доцільні додаткові клінічні обстеження, включаючи вимірювання об'єму легень, дифузійної здатності, тестування з фізичним навантаженням та/або візуалізація легень.
- У хворих на ХОЗЛ часто реєструються супутні хронічні захворювання (мультиморбідність), в т.ч. серцево-судинні захворювання, дисфункція скелетних м'язів, метаболічний синдром, остеопороз, депресія, тривога та рак легень. Ці супутні захворювання слід активно шукати та лікувати належним чином, оскільки вони впливають на стан здоров'я, госпіталізацію та смертність пацієнтів, незалежно від тяжкості обструкції повітряного потоку внаслідок ХОЗЛ.

Діагноз

Діагноз ХОЗЛ слід запідозрити у будь-якого пацієнта, який має задишку, хронічний кашель або виділення мокротиння, та/або історію впливу факторів ризику захворювання (див. таблицю), однак обов'язковим критерієм для встановлення діагнозу ХОЗЛ є результат спонукальної спірометрії, яка демонструє наявність постбронходилататорного співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 [4].

Клінічні прояви

Симптоми

Хронічна задишка є найхарактернішим симптомом ХОЗЛ. Кашель з виділенням мокротиння присутній у 30 % пацієнтів. Ці симптоми можуть змінюватися щодня [5] і можуть на багато років передувати розвитку обструкції повітряного потоку. Особи, особливо з факторами ризику ХОЗЛ, що мають такі симптоми, повинні бути обстежені для пошуку їх основної причини. Обструкція повітряного потоку також може бути без хронічної задишки та/або кашлю і виділення мокротиння й навпаки [6]. Хоча ХОЗЛ діагностується на основі обструкції повітряного потоку, на практиці рішення звернутися за медичною допомогою зазвичай визнача-

ється впливом симптомів на функціональні можливості пацієнта. Людина може звернутися за медичною допомогою або через хронічні респіраторні симптоми, або через гострий, транзиторний епізод загострення респіраторних симптомів.

Клінічні індикатори можливого ХОЗЛ

Розгляньте вірогідність наявності ХОЗЛ та здійсніть спірометрію, якщо є будь-які із цих симптомів:
(наведені ознаки не є діагностичними самі по собі, але наявність множинних ключових індикаторів підвищує вірогідність ХОЗЛ; в будь-якому випадку спірометрія необхідна для встановлення діагнозу ХОЗЛ)

Задишка	Прогресує з часом Погіршується при фізичних навантаженнях Постійна
Рецидивні хрипи	
Хронічний кашель	Може бути періодичним або непродуктивним
Рецидивні інфекції нижніх дихальних шляхів	
Вплив факторів ризику в анамнезі	Куріння тютюну (включно з популярними місцевими препаратами); вдихання диму при домашньому приготуванні їжі та опаленні житла; промисловий пил, випари, дим, гази та інші хімічні речовини; фактори організму хазяїна (наприклад, генетичні фактори, аномалії розвитку, низька вага при народженні, недоношеність, дитячі респіраторні інфекції тощо).

Хронічний кашель

Хронічний кашель часто є першим симптомом ХОЗЛ, однак пацієнти не надають йому значення, оскільки вважають його очікуваним наслідком куріння або впливу факторів забруднення навколишнього середовища. Спочатку кашель може бути періодичним, але згодом він виникає щодня, часто протягом всього дня. Хронічний кашель при ХОЗЛ може бути продуктивним або непродуктивним [7].

У деяких випадках може розвинути значна обструкція повітряного потоку без кашлю. Інші причини хронічного кашлю наведені в таблиці. Синкопе під час кашлю у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ може виникнути через швидке збільшення внутрішньогрудного тиску при тривалих нападах кашлю. Напади кашлю також можуть спричинити переломи ребер, які інколи бувають безсимптомними.

Виділення мокротиння

У пацієнтів із ХОЗЛ під час кашлю зазвичай виділяється невелика кількість в'язкого мокротиння. Регулярне виділення мокротиння протягом трьох або більше місяців протягом двох послідовних років (за відсутності будь-яких інших причин, які можуть це пояснити) є класичним визначенням хронічного бронхіту [8], але це дещо умовне визначення, яке не відображає всього діапазону виділення мокротиння, яке виникає при ХОЗЛ (див. детальне обговорення у Звіті GOLD 2023, Розділ 1). Вироблення мокротиння часто важко оцінити, тому що пацієнти можуть ковтати його, а не відхаркувати, що є звичкою, яка значно залежить від культурних і статевих відмінностей. Крім того, виділення мокротиння може бути періодичним з періодами загострення, які чергуються з періодами ремісії [9] Пацієнти, у яких виділяється велика кількість мокротиння, можуть мати супутні бронхоектази [10, 11]. Наявність гнійного мокротиння відображає збільшення медіаторів запа-

лення [12, 13], його поява може свідчити про початок бактерійного загострення, хоча такий зв'язок є відносно слабким [13, 14].

Інші причини хронічного кашлю	
Інтраторакальні	Екстраторакальні
<ul style="list-style-type: none"> • Астма • Рак легень • Туберкульоз • Бронхоектази • Лівошлуночкова серцева недостатність • Інтерстиціальна хвороба • Муковісцидоз • Ідіопатичний кашель 	<ul style="list-style-type: none"> • Хронічний алергічний риніт • Синдром постназального стікання • Кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів • Гастроєзофагеальний рефлюкс • Ятрогенний медикаментозний кашель (напр., інгібітори АПФ)

Хрипи і відчуття стиснення у грудях

Хрипи на вдиху та/або видиху (інспіраторні та експіраторні), а також відчуття стиснення у грудях є симптомами, які можуть змінюватися протягом кількох днів і, навіть, протягом одного дня. Також поширені інспіраторні та експіраторні хрипи можуть спостерігатися при аускультатції. Відчуття стиснення у грудній клітці часто виникає після фізичного навантаження, погано локалізується, має м'язовий характер і може виникати внаслідок ізометричного скорочення міжреберних м'язів. Відсутність хрипів або стиснення у грудях не виключає діагнозу ХОЗЛ, а також наявність цих симптомів не підтверджує діагноз астми.

Втомлюваність

Втомлюваність – це суб'єктивне відчуття втоми або виснаження, є одним із найпоширеніших і тривожних симптомів, які відчують люди з ХОЗЛ [15]. Пацієнти з ХОЗЛ описують свою втомлюваність як відчуття «загальної втоми», або як відчуття «вичерпання енергії» [16, 17]. Втомлюваність впливає на здатність пацієнта здійснювати повсякденну активність та на якість його життя.

Додаткові клінічні ознаки при тяжкому ступеню захворювання

Втрата ваги, втрата м'язової маси та анорексія є поширеними проблемами у пацієнтів із тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ [18-20]. Ці прояви мають прогностичне значення [21, 22], а також можуть бути ознакою інших захворювань, таких як туберкульоз або рак легень, і тому завжди потребують додаткового дослідження. Набряк щиколоток може вказувати на наявність легеневого серця. Симптоми депресії та/або тривоги заслуговують на спеціальне обстеження під час збору анамнезу, оскільки вони є поширеними при ХОЗЛ [23], асоціюються з гіршим станом здоров'я, підвищеним ризиком загострень та екстреною госпіталізацією, але піддаються лікуванню [24].

Диференційний діагноз при ХОЗЛ

У деяких пацієнтів важко чітко відрізнити ХОЗЛ від астми за допомогою сучасних методів візуалізації та технік фізіологічного тестування, оскільки ці два стани мають спільні риси та клінічні прояви [25]. Більшість інших потенційних диференційних діагнозів легше відрізнити від ХОЗЛ (див. таблицю).

Історія хвороби

Детальна історія хвороби нового пацієнта, у якого підтверджене або підозрюється ХОЗЛ, повинна включати дані про:

Диференційний діагноз при ХОЗЛ	
Діагноз	Диференційні ознаки
ХОЗЛ	Симптоми прогресують повільно Куріння тютюну або вплив інших факторів ризику в анамнезі
Астма	Змінна обструкція дихальних шляхів Симптоми значно змінюються протягом днів Симптоми погіршуються вночі та зранку Наявність алергії, риніту та/або екземи Часто виникає у дітей Астма в сімейному анамнезі
Застійна серцева недостатність	Розширення меж серця та набряк легень при рентгенографії грудної порожнини Тестування легеневої функції свідчить про об'ємну рестрикцію, а не обструкцію повітряних шляхів
Бронхоектази	Велика кількість гнійного мокротиння Зв'язок з бактерійною інфекцією Бронхіальні розширення на рентгенограмі/КТ високої роздільної здатності
Туберкульоз	Починається в будь-якому віці Легеневий інфільтрат на рентгенограмі Мікробіологічне підтвердження Висока локальна розповсюдженість туберкульозу
Облітеруючий бронхіоліт	Може виникати у дітей Спостерігається після трансплантації легень або кісткового мозку Зони зниженої щільності при видиху на КТ високої роздільної здатності
Дифузний панбронхіоліт	Переважно спостерігається у пацієнтів з Азії Більшість пацієнтів чоловічої статі і не курять Майже всі пацієнти мають хронічний синусит На рентгенограмі/КТ високої роздільної здатності – маленькі дифузні центрилобулярні вузлуваті помутніння та гіперінфляція
Ці ознаки характерні для відповідних захворювань, але не є обов'язковими. Наприклад, у людини, яка ніколи не курила, може розвинути ХОЗЛ (особливо в країнах з низьким або середнім доходом, де інші фактори ризику можуть відігравати більш важливу роль, ніж куріння сигарет)	

- вплив на пацієнта факторів ризику, таких як куріння та вплив навколишнього середовища (вдома/на вулиці);
- анамнез життя в минулому, включаючи ранні життєві події (недоношеність, низька вага при народженні, куріння матері під час вагітності, пасивне куріння в дитинстві), астма, алергія, синусит або поліпи в носі; респіраторні інфекції в дитячому віці; ВІЛ-інфекція; туберкульоз;
- ХОЗЛ або інше хронічне респіраторне захворювання в сімейному анамнезі;
- схема розвитку симптомів: ХОЗЛ як правило розвивається у дорослому віці, і більшість пацієнтів усвідомлює розвиток підвищеної задишки, частіших або триваліших «зимових застуд» і деяких соціальних обмежень протягом кількох років до звернення за медичною допомогою;
- загострення або попередні госпіталізації з приводу респіраторних розладів в анамнезі. Пацієнти можуть знати про періодичне погіршення симптомів, навіть якщо ці епізоди не були ідентифіковані як загострення ХОЗЛ;
- наявність супутніх захворювань, таких як захворювання серця, остеопороз, захворювання опорно-рухового апарату, тривога, депресія та злоякісні новоутворення, які також можуть сприяти обмеженню активності;
- вплив захворювання на життя пацієнта, включаючи обмежен-

ня активності, пропуски роботи та економічні наслідки, вплив на сімейні розпорядки, почуття депресії або тривоги, благополуччя та сексуальну активність;

- соціальна та сімейна підтримка, доступна для пацієнта;
- можливості зменшення факторів ризику, особливо припинення куріння.

Спірометрія

Спонукальна спірометрія є найбільш відтворюваним і об'єктивним методом вимірювання обструкції повітряного потоку. Це неінвазивний, відтворюваний, дешевий і легкодоступний тест. Якісне спірометричне вимірювання можливе в будь-якій медичній установі і всі медичні працівники, які доглядають за хворими на ХОЗЛ, повинні мати доступ до спірометрії. Деякі з факторів, необхідних для отримання точних результатів тесту, підсумовані в таблиці [26, 27]. Незважаючи на високу чутливість, вимірювання пікової швидкості видиху не може надійно використовуватися як єдиний діагностичний тест через недостатню специфічність [8, 29].

Спірометричним критерієм обструкції повітряного потоку, обраним GOLD, залишається постбронходилататорне співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7. Цей критерій простий і не залежить від еталонних значень, оскільки він стосується змінних, вимірюваних в одній особі, а також використовувався в усіх клінічних випробуваннях, які формують доказову базу для рекомендацій з лікування. Слід зазначити, що використання фіксованого співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ (<0,7) для визначення обструкції повітряного потоку може призвести до гіпердіагностики ХОЗЛ у людей похилого віку [30, 31] та недостатньої діагностики у молодих людей [31], особливо при легкому ступеню захворювання, порівняно з використанням порогових величин на основі значень нижньої межі норми для ОФВ1/ФЖЄЛ.

Первинна оцінка

Після того, як діагноз ХОЗЛ було підтверджено спірометриєю, для того, щоб скерувати терапію, оцінка ХОЗЛ повинна бути сфо-

кусована на визначенні наступних чотирьох основних аспектів:

- ступінь обмеження повітряного потоку;
- характер і яскравість поточних симптомів;
- середні та тяжкі загострення в анамнезі;
- наявність та вид інших захворювань (мультиморбідність).

Ступінь обструкції повітряного потоку

За наявності співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 оцінка ступеня обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ (зверніть увагу, що це не завжди відповідає тяжкості захворювання) базується на постбронхолітичному значенні ОФВ1 (% еталонного значення). Для спрощення оцінки специфічні показники надані в таблиці.

GOLD: ступені прояву та тяжкості обструкції повітряного потоку при ХОЗЛ (згідно з показниками постбронхолітичного ОФВ1)

У пацієнтів з ХОЗЛ (ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7)

GOLD1	Слабкий	ОФВ1 ≥ 80 % від очікуваного
GOLD2	Помірний	50 % ≤ ОФВ1 < 80 % від очікуваного
GOLD3	Тяжкий	30 % ≤ ОФВ1 < 50 % від очікуваного
GOLD4	Дуже тяжкий	ОФВ1 < 30 % від очікуваного

СИМПТОМИ

Оскільки є лише слабка кореляція між тяжкістю обструкції повітряного потоку (таблиця) та симптомами, які відчуває пацієнт або ступенем погіршення стану його здоров'я [32, 33], необхідна формальна оцінка симптомів за допомогою валідованих опитувальників.

Опитувальник із задишки: модифікована шкала задишки ради медичних досліджень (mMRC)

Шкала mMRC була першим опитувальником, розробленим для вимірювання задишки, яка є ключовим симптомом у багатьох пацієнтів із ХОЗЛ, хоча часто не розпізнається [34] (таблиця). Слід зазначити, що бал mMRC добре співвідноситься з іншими багато-

Рекомендації зі здійснення спірометрії

Підготовка	<ul style="list-style-type: none"> • Спірометр повинен забезпечувати можливість отримати друковані результати дослідження або зображення експіраторної кривої на цифровому дисплеї для оцінки технічних помилок при обстеженні, або ж він повинен надавати автоматичні підказки для ідентифікації незадовільного тесту і його причин. • Людина, що здійснює тест, повинна пройти відповідне навчання для оцінки оптимальних техніки і якості дослідження. • Від пацієнта вимагається максимальне зусилля під час дослідження з метою уникнення недооцінки показників і об'ємів і, як наслідок, помилок при діагностиці і лікуванні.
Проведення тесту	<ul style="list-style-type: none"> • Спірометрію слід здійснювати згідно з національними та/або міжнародними рекомендаціями. • Експіраторні об'єми і часові проміжки повинні бути чіткими і не містити помилок. • Пауза між вдихом і видихом повинна бути менша за 1 секунду. • Запис повинен тривати достатньо довго для досягнення фази плато. Цей час може становити більше 15 секунд у випадках тяжкого ступеня хвороби. • ФЖЄЛ та ОФВ1 повинні реєструватися як найбільші значення, отримані з будь-якої з трьох, технічно задовільних, кривих, а також величини ФЖЄЛ та ОФВ1 в цих трьох кривих повинні різнитися не менше ніж на 5 % або 150 мл, залежно від того, що більше. • Співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ повинно бути оцінене на базі результатів технічно придатного вимірювання із найбільшою сумою ФЖЄЛ та ОФВ1.
Бронходилатація	<ul style="list-style-type: none"> • Можливі протоколи дозування: 400 мкг бета2-агоністу короткої дії, 160 мкг антихолінергічного препарату короткої дії, або комбінація цих двох препаратів; вимірювання ОФВ1 слід здійснювати через 10-15 хвилин після прийому бета2-агоністу короткої дії, або через 30-45 хвилин після прийому антихолінергічного препарату короткої дії або комбінації цих двох класів препаратів. • Пацієнти, які вже отримують бронходилататори, і яким призначено спірометрію з метою моніторингу, не повинні припиняти лікування для спірометрії.
Оцінка	<ul style="list-style-type: none"> • Результати вимірювань оцінюються шляхом порівняння результатів з відповідними еталонними значеннями, залежно від віку, росту, статі та раси. • Наявність співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 після прийому бронходилататорів підтверджує наявність неповністю зворотної обструкції повітряного потоку.

Модифікована шкала задишки за MRC

Поставте відмітку в клітинці, яка відповідає Вашому стану (необхідно обрати одну клітинку) Ступені 0-4				
mMRC Ступінь 0	mMRC Ступінь 1	mMRC Ступінь 2	mMRC Ступінь 3	mMRC Ступінь 4
Задишка виникає тільки при значному фізичному навантаженні	Задишка виникає при поспішній ході по рівній поверхні або при звичайній ходьбі вгору по схилу	Я ходжу повільніше, ніж інші люди такого ж віку по прямій площині внаслідок задишки, або я вимушений зупинитися, щоб вирівняти дихання при ходьбі в своєму темпі по рівній площині	Я зупиняюсь, щоб відновити дихання після ходьби на дистанцію приблизно 100 метрів або через кілька хвилин ходьби по рівній поверхні	Задишка надто сильна, тому я не можу вийти з дому, або задишка виникає при вдяганні чи роздяганні

вимірними засобами дослідження стану здоров'я [35] і прогнозує майбутній ризик смертності [36, 37].

Оцінка CATm

Для кожного пункту нижче поставте оцінку, яка найбільше відповідає вашому стану зараз. Обирайте тільки одну відповідь на кожне питання			
Приклад: я почувуюсь дуже щасливим	0 1 2 3 4 5	Я дуже сумний	Бали
Я ніколи не кашляю	0 1 2 3 4 5	Я постійно кашляю	
Я ніколи не відчуваю стиснення в грудній клітці	0 1 2 3 4 5	Мої груди заповнені мокротинням	
Я не відчуваю задишки, коли йду вгору	0 1 2 3 4 5	Моя грудна клітка дуже стиснена	
Я не відчуваю обмежень, коли роблю домашні справи	0 1 2 3 4 5	Я відчуваю сильну задишку, коли йду вгору або піднімаюсь на один поверх сходами	
Я почувуюсь впевненим, коли виходжу з дому, незважаючи на моє захворювання легень	0 1 2 3 4 5	Я почувуюсь зовсім невпевненим, коли виходжу з дому через стан моїх легень	
Я міцно сплю	0 1 2 3 4 5	Я сплю неміцно через стан моїх легень	
Я маю багато енергії	0 1 2 3 4 5	Я зовсім не маю енергії	
			Сума балів:

Багатовимірні опитувальники

У наш час визнано, що ХОЗЛ впливає на пацієнтів не тільки через задишку [38]. Саме тому були впроваджені багатовимірні опитувальники. Найповніші анкети щодо стану здоров'я при певних захворюваннях, такі як хронічний респіраторний опитувальник (Chronic Respiratory questionnaire, CRQ) [39] і респіраторний опитувальник Святого Георгія (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) [40] є важливими дослідницькими інструментами, але вони надто складні для використання в рутинній практиці. Коротші комплексні інструменти, такі як тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test, CAT™) і опитувальник з контролю ХОЗЛ (The COPD Control questionnaire, CCQ©) були розроблені для використання і успішно застосовуються в клінічній практиці.

CAT™† — це анкета з 8 пунктів для оцінки стану здоров'я пацієнтів із ХОЗЛ (рисунок) [41]. Вона була розроблена для засто-

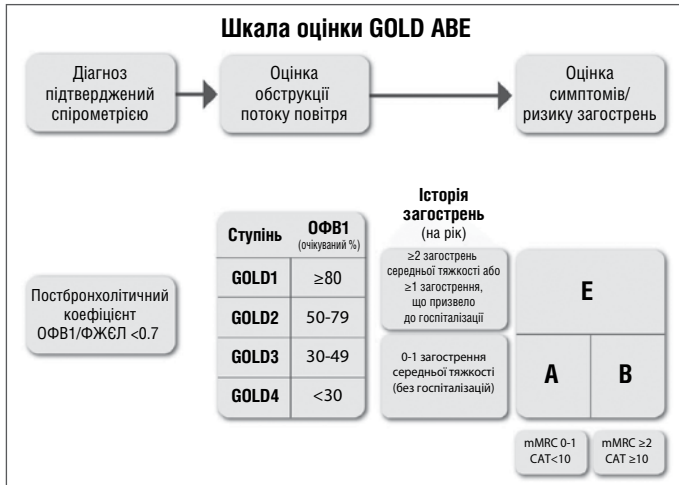
сування у всьому світі, а валідовані переклади її доступні багатьма мовами. Оцінка стану пацієнта коливається від 0 до 40, дуже тісно корелює з SGRQ. Шкала була широко задокументована в численних публікаціях [42].

SGRQ є найчастіше використовуваним комплексним показником; рівень балів <25 є рідкісним при діагностованому ХОЗЛ у пацієнтів [43], рівень балів ≥25 дуже рідко трапляється у здорових людей [44, 45]. Тому рекомендується використовувати рівень балів яскравості симптомів, еквівалентний балу SGRQ ≥25 як поріг для призначення регулярного лікування симптомів, включаючи задишку, особливо тому, що це відповідає діапазону тяжкості, яка буває у пацієнтів, набраних у дослідження, які надали доказову базу для рекомендації щодо лікування. Еквівалентною точкою зрізу для CAT™ є 10 [46]. Неможливо розрахувати еквівалентний показник mMRC, оскільки проста гранична точка задишки не може порівнюватися із комплексною точкою зрізу оцінки симптомів. Більшість пацієнтів із SGRQ ≥25 матиме mMRC ≥1; однак пацієнти з mMRC <1 також можуть мати низку інших симптомів ХОЗЛ [47]. З цієї причини до використання рекомендується комплексна оцінка симптомів. Однак, оскільки використання mMRC повсюдно поширене, показник mMRC ≥2 все ще включено як порогове значення для відокремлення «меншої задишки» від «більшої задишки». Тим не менше, користувачів шкали попереджають про необхідність оцінки інших симптомів [47].

Комбінована початкова оцінка ХОЗЛ

У 2011 році GOLD запропонував перейти від простої спірометричної системи класифікації для оцінки тяжкості захворювання та лікування до комбінованої стратегії оцінки на основі рівня симптомів (mMRC або CAT™), ступеня обмеження повітряного потоку (1-4 класи GOLD) і частоти попередніх загострень. Ця класифікація була запропонована як настанова для призначення початкового фармакологічного лікування. Головним кроком вперед, досягнутим цією комбінованою стратегією оцінювання, було взяття до уваги даних про стан пацієнтів і події, про які пацієнти повідомляють, і підкреслення важливості профілактики загострень при лікуванні ХОЗЛ. Початкова версія комбінованої оцінки базувалась на аналізі ступеня обструкції повітряного потоку (GOLD класи 1-4) і частоти попередніх загострень для оцінки ризику загострення ХОЗЛ. Ступінь обструкції повітряного потоку згодом було виключено з цієї комбінованої схеми оцінки з урахуванням її низької точності на індивідуальному рівні (порівняно з популяційним) для прогнозування результатів і стимулювання рішень стосовно лікування, що ускладнювало використання цієї класифікації клініцистами [33, 48-50]. Тепер у документі 2023 року GOLD пропонує подальшу еволюцію комбінованого інструменту оцінювання ABCD,

який визнає клінічну значущість загострень, незалежно від рівня симптомів у пацієнта. Нова пропозиція представлена на рисунку. Групи А і В залишилися без змін, але групи С і D тепер об'єднані в одну групу, позначену «Е», щоб підкреслити клінічну значущість загострень. Однак такий підхід повинен бути досліджений і затверджений відповідними клінічними випробуваннями.



Докази на підтримку профілактики і підтримувальної терапії

Ключові моменти:

- відмова від куріння є ключовим моментом. Нікотинозамісна та фармакотерапія надійно підвищують показники відмови від куріння в довгостроковій перспективі. Законодавча заборона куріння та консультування, що надається медичними професіоналами, покращує рівень припинення куріння;
- немає доказів на підтримку ефективності та безпеки електронних сигарет як засобу відмови від куріння на даний момент;
- медикаментозна терапія може зменшити симптоми ХОЗЛ, зменшити частоту та тяжкість загострень, покращити загальний стан здоров'я та переносність фізичних навантажень. Деякі дані свідчать про сприятливий вплив на рівні зниження функції легень і смертність;
- кожна схема медикаментозного лікування має бути індивідуальною та повинна керуватися тяжкістю симптомів захворювання, ризиком загострень, побічними ефектами, супутніми захворюваннями, доступністю і вартістю ліків, а також враховувати реакцію пацієнта на лікування, переваги та здатність використовувати різні пристрої для доставки ліків;
- потрібно перевіряти техніку виконання інгаляції пацієнтом;
- вакцини проти COVID-19 є високоефективними проти SARS-CoV-2-інфекції, тому людям із ХОЗЛ слід вакцинуватися проти COVID-19 відповідно до національних рекомендацій;
- вакцинація проти грипу знижує захворюваність на інфекції нижніх дихальних шляхів;
- пневмококова вакцинація знижує захворюваність на інфекції нижніх дихальних шляхів;
- ЦКЗ рекомендує вакцинувати АКДП-м (Tdap) (dTaP/dTPa; кашлюк, правець і дифтерія) пацієнтів із ХОЗЛ, які не були

щеплені в підлітковому віці, а також планове використання вакцини проти оперізувального герпесу в усіх хворих на ХОЗЛ;

- легенева реабілітація з її основними компонентами, включаючи фізичні вправи в поєднанні з інформуваннями пацієнтів про хворобу, покращує їх фізичні можливості, полегшує симптоми та підвищує якість життя при усіх ступенях тяжкості ХОЗЛ;
- у пацієнтів із тяжкою хронічною гіпоксемією у спокої (PaO₂ ≤55 мм рт. ст. або <60 мм рт. ст., за наявності легеневого серця або вторинної поліцитемії), тривала киснева терапія покращує виживання;
- у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ і помірною десатурацією у стані спокою чи після фізичних навантажень, довгострокове лікування киснем не повинно призначатися в плановому порядку. Однак при оцінці потреби пацієнта в додатковому кисні необхідно враховувати індивідуальні особливості;
- у пацієнтів з тяжкою хронічною гіперкапнією та госпіталізацією з приводу гострої дихальної недостатності в анамнезі, довготривала неінвазивна вентиляція може знизити смертність і запобігти повторній госпіталізації;
- в окремих пацієнтів із прогресуючою емфіземою, резистентною до оптимізованого медикаментозного лікування, може бути корисним застосування хірургічного або бронхоскопічного інтервенційного лікування;
- паліативні підходи ефективні для контролю симптомів ХОЗЛ на пізніх стадіях.

Відмова від куріння

Значна частка людей з ХОЗЛ продовжує курити, незважаючи на те, що вони знають про свою хворобу (приблизно 40% хворих на ХОЗЛ є курцями), така поведінка негативно впливає на прогноз і прогресування захворювання [51]. Відмова від куріння має найбільший вплив на природний перебіг ХОЗЛ. Якщо докласти достатньо дієвих зусиль, ресурсів і часу для припинення куріння, можна досягти довгострокового показника успішності припинення куріння на рівні 25% [52]. Крім індивідуальних підходів до припинення куріння, ефективна також законодавча заборона куріння, що сприяє підвищенню рівня припинення куріння та зменшенню шкоди від вторинного куріння [53].

Вакцинація

Пацієнти з ХОЗЛ повинні отримати всі рекомендовані щеплення згідно з відповідними місцевими рекомендаціями.

Вакцинація при стабільному перебігу ХОЗЛ

- Вакцинація проти грипу рекомендована пацієнтам з ХОЗЛ (рівень доказовості B)
- ВООЗ та ЦКЗ (Центр контролю захворювань і профілактики, CDC) рекомендують вакцинацію проти SARS-CoV-2 (COVID-19) пацієнтам з ХОЗЛ (рівень доказовості B)
- ЦКЗ рекомендує введення однієї дози 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (PCV20); або однієї дози 15-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (PCV15) з наступним введенням 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини (PPSV23) пацієнтам із ХОЗЛ (рівень доказовості B)
- Вакцинація проти пневмококової інфекції знижує частоту негоспітальних пневмоній та загострень у пацієнтів з ХОЗЛ (рівень доказовості B)
- ЦКЗ рекомендує вакцинацію АКДП-м (Tdap) (dTaP/dTPa) пацієнтам з ХОЗЛ, які не були щеплені в підлітковому віці (рівень доказовості B), а також вакцинацію проти Herpes Zoster у хворих на ХОЗЛ, старших 50 років (рівень доказовості B).

Медикаментозне лікування при стабільному ХОЗЛ

Огляд препаратів

Медикаментозна терапія ХОЗЛ застосовується для зменшення симптомів, частоти та тяжкості загострень, а також з метою покращення переносності фізичних навантажень і загального стану здоров'я. Окремі клінічні випробування не були достатньо переконливими щодо можливості фармакотерапії зменшувати швидкість зниження ОФВ1 [54-58]. Однак систематичний огляд, що поєднує дані з 9 дослідженнями, продемонстрував зменшення швидкості зниження ОФВ1 на 5,0 мл/рік у групах активного лікування, порівняно з групами плацебо [59]. Різниця між групами лікування, що отримували бронходилататори тривалої дії, і групами

плацебо становила 4,9 мл/рік. Різниця між групами лікування, що отримували інгаляційний кортикостероїд і групами плацебо становила 7,3 мл/рік. Хоча ми повинні знати про потенційну користь фармакотерапії у зменшенні швидкості зниження функції легень, необхідні подальші дослідження для визначення груп пацієнтів, що можуть отримати найбільшу користь від терапії.

Класи препаратів, які зазвичай використовуються для лікування ХОЗЛ, наведені в таблиці. Вибір у кожному класі залежить від доступності і вартості препарату, а також від балансу клінічної ефективності і побічних ефектів. Кожен режим лікування необхідно індивідуалізувати, тому що співвідношення між тяжкістю симптомів, обструкцією повітряного потоку та тяжкістю загострень можуть відрізнятися у різних пацієнтів. ВООЗ визначила мінімальний набір заходів для лікування стабільного ХОЗЛ у закладах первинної медичної допомоги [60].

Препарати, що часто застосовуються при підтримувальній терапії ХОЗЛ*

Генерична назва препарату	Тип інгалятора**	Спосіб доставки			Тривалість дії
		Небулайзер	Пероральний	Ін'єкційний	
Бета2-агоністи					
Короткої дії (SABA)					
Фенотерол	MDI	x	Таблетки, сироп		4-6 годин
Левалбутерол	MDI	x			6-8 годин
Сальбутамол (альбутерол)	MDI та DPI	x	Таблетки, сироп, таблетки з уповільненим вивільненням	x	4-6 годин (12 годин таблетки повільного вивільнення)
Тербуталін	DPI		Таблетка	x	4-6 годин
Довготривалої дії (LABA)					
Арформотерол		x			12 годин
Формотерол	DPI	x			12 годин
Індакатерол	DPI				24 години
Олодатерол	SMI				24 години
Сальметерол	MDI та DPI				12 годин
Антихолінергічні препарати					
Короткої дії (SAMA)					
Іпратропіум бромід	MDI	x			6-8 годин
Охситропіум бромід	MDI				7-9 годин
Довготривалої дії (LAMA)					
Аклідініум бромід	DPI	x			MDI 12 годин
Глукопірроніум бромід	DPI		Розчин	x	12-24 годин
Тіотропіум	DPI, SMI, MDI				24 години
Умеклідін	DPI				24 години
Глікопірролат		x			12 годин
Ревефенацин		x			24 години
Комбінація бета2-агоніст + антихолінергічний препарат короткої дії (SABA+SAMA)					
Фенотерол/іпратропіум	SMI	x			6-8 годин
Сальбутамол/іпратропіум	SMI, DPI	x			6-8 годин
Комбінація бета2-агоніст + антихолінергічний препарат тривалої дії (LABA+LAMA)					
Формотерол/аклідініум	DPI				12 годин
Формотерол/глікопірроніум	MDI				12 годин
Індакатерол/глікопірроніум	DPI				12-24 годин

Препарати, що часто застосовуються при підтримувальній терапії ХОЗЛ*					
Генерична назва препарату	Тип інгалятора**	Спосіб доставки			Тривалість дії
		Небулайзер	Пероральний	Ін'єкційний	
Вілантерол/умеклідін	DPI				24 години
Олодатерол/тіотропіум	SMI				24 години
Метилксантини					
Амінофілін			Розчин	x	Різна, до 24 годин
Теофілін (SR)			Таблетки	x	Різна, до 24 годин
Комбінація бета2-агоніста тривалої дії та кортикостероїду в одному інгаляторі (LABA+ІКС)					
Формотерол/беклометазон	MDI, DPI				12 годин
Формотерол/будесонід	MDI, DPI				12 годин
Формотерол/мометазон	MDI				12 годин
Сальметерол/флутиказону пропіонат	MDI, DPI				12 годин
Вілантерол/флутиказону фураат	DPI				24 години
Потрійна комбінація в одному пристрої (LABA+LAMA+ІКС)					
Флутиказон/умеклідін/вілантерол	DPI				24 години
Беклометазон/формотерол/глікопірроніум	MDR, DPI				12 годин
Будесонід/формотерол/глікопірролат	MDI				12 годин
Інгібітори фосфодіестерази-4					
Рофлуміласт			Таблетки		24 години
Муколітики					
Ердостеїн			Таблетки		12 годин
Карбоцистеїн***			Таблетки		
N-ацетилцистеїн***			Таблетки		

*Не всі препарати доступні в деяких країнах. У певних країнах можуть бути доступні інші речовини і дозування. **MDI – metered-dose inhaler, дозований інгалятор, DPI – dry-powder inhaler, порошковий інгалятор, SMI – soft-mist inhaler, інгалятор тонкого туману. ***Режими дозування ще обговорюються. Глікопірролат та глікопірроніум є однаковою речовиною.

Бронхолітики (бронходилататори)

Бронходилататори – це препарати, які підвищують ОФВ1 та/або змінюють інші спірометричні параметри. Вони діють, змінюючи тонус гладкої мускулатури дихальних шляхів, при цьому покращення потоку видиху виникає внаслідок розширення дихальних шляхів, а не зміни еластичної віддачі легень. Бронходилататори зменшують динамічну гіперінфляцію у спокої та під час фізичних вправ [61, 62], а також покращують переносність фізичних навантажень. Ступінь цих змін, особливо у хворих із тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ, нелегко передбачити за покращенням ОФВ1, вимірюваного в стані спокою [63, 64].

Криві дози бронхолітика – реакція (зміна ОФВ1) є відносно плоскими для всіх класів бронходилататорів [65-71]. Підвищення дози бета2-агоніста, або антихолінергічного препарату на порядок, особливо при застосуванні небулайзера, мабуть забезпечує суб'єктивний ефект при гострих епізодах [72], але не обов'язково допомагає при стабільному захворюванні [73]. Бронходилататори при ХОЗЛ найчастіше призначаються регулярно, щоб зменшити прояви симптомів, або запобігти їм. Токсичність препаратів також залежить від дози. Зазвичай не рекомендується використовувати бронходилататори короткої дії на регулярній основі.

Бета2-агоністи

Основний ефект бета2-агоністів полягає у розслабленні гладкої мускулатури дихальних шляхів через стимуляцію бета2-адренергічних рецепторів, що підвищує рівень циклічного АМФ і викликає функціональний антагонізм до бронхоконстрикції. Є бета2-агоністи короткої (SABA) та тривалої дії (LABA). Ефект SABA зазвичай зникає протягом 4-6 годин [67, 68]. Застосування SABA регулярно та за потреби покращує ОФВ1 і симптоми [74]. LABA мають тривалість дії 12 або більше годин і не виключають додаткову користь від використання SABA за потреби [75].

Формотерол і сальметерол – це бронхолітики тривалої дії, що застосовуються двічі на день і значно покращують ОФВ1 і об'єм легень, зменшують задишку, покращують загальний стан пацієнта, зменшують частоту загострень і кількість госпіталізацій [76], але не впливають на смертність або швидкість зниження функції легень.

Індакатерол — це бронхолітик тривалої дії з прийомом один раз на добу, який зменшує задишку [77, 78], покращує загальний стан [78] і зменшує частоту загострень [78]. У деяких пацієнтів після інгаляції індакатеролу виникає кашель.

Оладатерол і вілантерол також є бронхолітиками тривалої дії з прийомом один раз на добу, які покращують функцію легень і симптоми [79, 80].

Побічні ефекти

Стимуляція бета2-адренорецепторів може спричинити синусову тахікардію у стані спокою та потенційно спровокувати порушення серцевого ритму у чутливих пацієнтів.

У деяких пацієнтів похилого віку, які отримували вищі дози бета2-агоністів, незалежно від шляху їх введення, спостерігається збільшення соматичного тремору.

У деяких випадках спостерігається гіпокаліємія, особливо коли лікування поєднується з тiazидними діуретиками [81]. Також може збільшитися споживання кисню в умовах спокою у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю [82]. Однак ці метаболічні ефекти зменшуються з часом.

Помірне зниження парціального тиску кисню (PaO_2) може виникати після прийому як SABA, так і LABAs [83], але клінічне значення цих змін не підтверджене.

Незважаючи на попередні занепокоєння щодо використання бета2-агоністів при лікуванні астми, немає підтвердженого зв'язку між застосуванням бета2-агоністів і втратою функції легень або збільшенням рівня смертності при ХОЗЛ [76, 84, 85].

Антимускаринові препарати

Антимускаринові препарати блокують бронхоконстрикторну дію ацетилхоліну на мускаринові рецептори M3 гладкої мускулатури дихальних шляхів [86]. Антимускаринові препарати короткої дії (SAMA), а саме іпратропіум і окситропіум, також блокують гальмівний нейрональний рецептор M2, який потенційно може спричинити загальну бронхоконстрикцію [87].

Мускаринові антагоністи тривалої дії (LAMA), такі як тіотропіум, аклідінін, глікопіроніум бромід (також відомий як глікопіролат) і умеклідініум демонструють тривале зв'язування з мускариновими рецепторами M3 із швидшою дисоціацією з M2-мускариновими рецепторами, таким чином подовжуючи тривалість бронходилататорного ефекту [86].

За результатами систематичного огляду рандомізованих контрольованих досліджень було зроблено висновок, що іпратропіум (мускариновий антагоніст короткої дії) продемонстрував деякі переваги, порівняно з бета2-агоністом короткої дії, з точки зору функції легень, загального стану здоров'я пацієнтів та їх потреби в прийомі пероральних стероїдів [88].

Препарати LAMA відрізняються за частотою прийому. Одні застосовуються один раз на день (тіотропіум і умеклідініум), інші – двічі на день (аклідініум), а деякі схвалені для прийому один раз на добу в деяких країнах і двічі на добу в інших (глікопіролат) [86, 89].

Лікування за допомогою LAMA покращує симптоми, включаючи кашель і мокротиння, а також загальний стан здоров'я [86, 90, 91]. Ці препарати також покращують ефективність легеневої реабілітації [92, 93] і зменшують частоту загострень та пов'язаних з ними госпіталізацій [90]. Клінічні випробування показали більший вплив на частоту загострень саме LAMA (тіотропіум), порівняно з лікуванням LABA [94, 95].

Побічні ефекти

Інгаляційні антихолінергічні препарати погано всмоктуються, що обмежує неприємні системні ефекти, які спостерігаються при прийомі атропіну [86, 96]. Широке використання цього класу препаратів у широкому діапазоні доз і клінічних умов довело їх безпечність. Основним побічним ефектом є сухість у роті [87, 97]. Хоча інколи повідомлялось про деякі порушення сечовипускання, немає даних, які підтверджують справжній причинно-наслідковий зв'язок [98].

Деякі пацієнти, які використовують іпратропіум, повідомляють про гіркий, металевий смак у роті.

Було зафіксоване несподіване невелике збільшення частоти серцево-судинних подій у пацієнтів з ХОЗЛ, які регулярно отримували іпратропіум бромід [99, 100].

У великому тривалому клінічному дослідженні за участю пацієнтів з ХОЗЛ тіотропіум додавали до інших стандартних схем лікування. Така терапія не мала впливу на серцево-судинний ризик [58]. Хоча спочатку були певні побоювання щодо безпеки доставки тіотропіуму через інгалятор Respimat® [101], результати великого дослідження не виявили різниці у смертності або частоті загострень при порівнянні застосування тіотропіуму в інгаляторі сухого порошку та в інгаляторі Respimat® [102].

Для інших LAMA є менше даних про безпеку, але рівень антихолінергічних побічних ефектів для препаратів цього класу вважається низьким і загалом схожим.

Вдихання розчинів препаратів через лицеву маску може спровокувати гостру глаукому, ймовірно, як прямиий результат контакту між розчином і оком [103–105].

Метилксантини

Досі точаться суперечки про точні ефекти і механізми впливу похідних ксантину. Вони можуть діяти як неселективні інгібітори фосфодіестерази, але одночасно можуть здійснювати ряд небронхолітичних впливів, значення яких суперечливі [106–108]. Дані про тривалість дії звичайних або, навіть, повільно вивільнюваних препаратів ксантину недостатні при ХОЗЛ.

Теофілін, найчастіше використовуваний метилксантин, метаболізується оксидазами цитохрому P450 зі змішаними функціями. Кліренс препарату знижується з віком. Багато інших фізіологічних змінних і ліків змінюють метаболізм теофіліну.

Повідомлялося про посилення функції дихальних м'язів у пацієнтів, які отримували метилксантини [106], але залишається неясним чи це є наслідком зменшення уловлювання газу чи прямим впливом на дихальну скелетну мускулатуру.

Усі дослідження, які показали ефективність теофіліну при ХОЗЛ, здійснювалися з препаратами уповільненого вивільнення. Є докази помірного бронходилататорного ефекту, порівняно з плацебо при стабільному ХОЗЛ [109]. Додавання теофіліну до сальметеролу приводить до значнішого покращення ОФВ1 і зменшення задишки, ніж при застосуванні одного сальметеролу [110, 111].

Більш ранні дослідження повідомляли про суперечливі дані щодо впливу низьких доз теофіліну на частоту загострень ХОЗЛ.

Дослідження, яке вивчало ефективність додавання низьких доз теофіліну до інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) у пацієнтів з ХОЗЛ і підвищеним ризиком загострення, не виявило різниці, порівняно з плацебо щодо кількості загострень ХОЗЛ протягом одного року [114]. Велике плацебо-контрольоване дослідження не показало ефекту перорального прийому теофіліну окремо або в комбінації з преднізолоном 5 мг на день при загостреннях тяжкого ХОЗЛ [115].

Побічні ефекти

Токсичність метилскантинів залежить від дози, що є особливою проблемою для похідних ксантину, оскільки їх терапевтичне вікно невелике і більша частина корисного впливу виникає лише при застосуванні доз, близьких до токсичних [107, 109]. Метилскантини є неспецифічними інгібіторами всіх підгруп ферментів фосфодіестерази, що пояснює їх широкий спектр токсичної дії, який включає передсердні і шлуночкові аритмії (які можуть виявитися фатальними) і тонічно-клонічні («великі») судоми (які можуть виникати незалежно від попереднього епілептичного анамнезу). Інші побічні ефекти включають головні болі, безсоння, нудоту та печію, які можуть виникати при терапевтичному діапазоні сироваткових рівнів теофіліну. Ці препарати мають значні взаємодії із часто застосовуваними ліками, такими як еритроміцин (але не азитроміцин), певні хінолонові антибіотики (ципрофлоксацин, але не офлоксацин), алопуринол, циметидин (але не ранітидин), інгібітори захоплення серотоніну (флувоксамін) та інгібітор 5-ліпоксигенази зілейтон.

Комбінована бронхолітична терапія

Поєднання бронходилататорів з різними механізмами та тривалістю дії може збільшити ступінь бронходилатації з меншим ризиком побічних ефектів, порівняно зі збільшенням дози окремого бронхолітика [116, 117].

Комбінації SABAs та SAMA є кращими, порівняно із застосуванням того чи іншого препарату окремо щодо покращення ОФВ1 та зменшення симптомів ХОЗЛ [118]. Застосування формотеролу і тіотропіуму в окремих інгаляторах має більший вплив на ОФВ1, ніж ефект ізольованого прийому будь-якого з цих двох препаратів [119].

Є численні комбінації LABA та LAMA в одному інгаляторі. Ці комбінації покращують функцію легень, порівняно з плацебо [116]; це покращення стабільно більше, ніж ефект від монотерапії бронхолітичним засобом тривалої дії, хоча ступінь покращення менший, ніж очікуваний сумарний ефект, передбачений згідно з відповідями на дію окремих компонентів [120].

В одному клінічному дослідженні комбінована терапія LABA+LAMA забезпечила найбільше покращення якості життя, порівняно з плацебо або його окремими бронхолітичними компонентами у пацієнтів із вищим початковим рівнем симптомів [125]. Клінічне випробування показало, що LABA+LAMA покращує функцію легень і симптоми, порівняно з монотерапією бронхолітиком тривалої дії у симптоматичних пацієнтів з низьким ризиком загострення, які не отримують інгаляційну терапію кортикостероїдами [126]. Комбінація LABA+LAMA продемонструвала сприятливіший ефект покращення, порівняно з монотерапією, для більшості резуль-

татів, незалежно від базового рівня якості життя [127]. Ці клінічні випробування стосуються групи середніх даних, але зміни симптомів у відповідь на комбінації LABA+LAMA найкраще оцінювати на індивідуальному рівні пацієнта.

Режими прийому нижчих доз двічі на день для LABA+LAMA також продемонстрували покращення симптомів та загального стану хворих на ХОЗЛ [128]. Ці результати були виявлені у людей різних етнічних груп (включно з азійськими та європейськими) [129].

Більшість досліджень із застосуванням комбінацій LABA+LAMA здійснювались у пацієнтів із низьким рівнем загострень. Одне дослідження у пацієнтів із загостреннями в анамнезі показало, що комбінація бронходилататорів тривалої дії ефективніша, ніж монотерапія бронходилататорами тривалої дії [130]. Інше велике дослідження виявило, що поєднання LABA з LAMA не зменшило частоту загострень настільки, як очікувалося, порівняно з прийомом тільки LAMA [131]. Інше дослідження за участю пацієнтів із загостреннями в анамнезі показало, що комбінація LABA+LAMA зменшила частоту загострень більшою мірою, ніж комбінація LABA+ICS [132]. Однак інше дослідження в популяції з високим ризиком загострень (≥ 2 загострення та/або 1 госпіталізація за попередній рік) повідомляє, що LABA+ICS зменшує частоту загострень більшою мірою, ніж комбінація LABA+LAMA при вищому рівні еозинофілів крові (див. розділ 3 звіту GOLD 2023) [133]. Велике обсерваційне фармакоепідеміологічне дослідження виявило подібну ефективність LABA+LAMA та LABA+ICS, але значно вищий ризик пневмонії у тих, хто отримував лікування з LABA+ICS [134].

Бронходилататори при стабільному ХОЗЛ

Інгаляційні бронходилататори при ХОЗЛ є ключовими препаратами для контролю симптомів і регулярно застосовуються з метою запобігання виникненню або зменшення яскравості симптомів (рівень доказовості А)
Регулярне та "на вимогу" застосування SABA або SAMA покращує ОФВ1 та симптоми (рівень доказовості А)
Комбінації SABA та SAMA вважаються кращим методом лікування, порівняно з ізольованим прийомом будь-якого з цих препаратів стосовно покращення ОФВ1 і зменшення симптомів (рівень доказовості А)
LABA і LAMA значно покращують функцію легень, зменшують задишку, покращують загальний стан і знижують частоту загострень (рівень доказовості А)
LAMA мають більший вплив на зниження частоти загострень, порівняно з LABA (рівень доказовості А) та на зниження частоти госпіталізацій (рівень доказовості B)
Комбіноване лікування препаратами LABA і LAMA більшою мірою покращує ОФВ1 та зменшує яскравість симптомів, порівняно з монотерапією (рівень доказовості А)
Комбіноване лікування препаратами LABA + LAMA більшою мірою зменшує частоту загострень, порівняно з монотерапією (рівень доказовості B)
Тіотропіум збільшує ефективність легеневої реабілітації та збільшення переносності фізичних навантажень (рівень доказовості B)
Теофілін здійснює слабкий бронхолітичний ефект при стабільному ХОЗЛ (рівень доказовості А), що проявляється в незначному покращенні симптомів (рівень доказовості B)
Прийом препаратів в одному інгаляторі може бути зручнішим і ефективнішим, ніж використання окремих інгаляторів

Проти запальні засоби

На сьогодні показники загострення ХОЗЛ (наприклад, частота загострень, пацієнти з принаймні одним загостренням, час до першого загострення) є основною клінічно значущою кінцевою точкою, яка використовується для оцінки ефективності препаратів із проти запальною дією (див. таблицю).

Протизапальне лікування при стабільному ХОЗЛ

Інгаляційні кортикостероїди	<ul style="list-style-type: none"> • Комбінація ІКС з LABA ефективніша для покращення функції легень і загального стану та зменшення частоти загострень у пацієнтів, що мають загострення в анамнезі та середнє або ж тяжке ХОЗЛ, ніж прийом кожного індивідуального компонента (рівень доказовості А) • Регулярний прийом ІКС підвищує ризик розвитку пневмоній, особливо у випадках тяжкого ХОЗЛ (рівень доказовості А) • Нижчий рівень еозинофілів у крові та мокротинні пов'язується із більшою присутністю протеобактерій, особливо <i>Haemophilus</i>, більшою частотою бактерійних інфекцій і пневмоній • Незалежно від прийому ІКС, є докази, що при рівні еозинофілів у крові <2 % ризик розвитку пневмонії зростає (рівень доказовості С) • Потрійна інгаляційна терапія LABA+LAMA+ІКС покращує функцію легень і загальний стан, зменшує симптоми і частоту загострень, порівняно із застосуванням комбінацій LABA+ІКС, LABA+LAMA або монотерапії LAMA (рівень доказовості А). Нові дані свідчать про більший позитивний ефект потрійної інгаляційної терапії, порівняно із комбінаціями LABA+LAMA з фіксованими дозами на рівень смертності у пацієнтів із симптоматичним ХОЗЛ і частими або тяжкими загостреннями в анамнезі • Терапія із застосуванням єдиного інгалятора може бути зручнішою та ефективнішою, ніж використання декількох окремих інгаляторів
Пероральні глюкокортикоїди	<ul style="list-style-type: none"> • Довготривале використання пероральних глюкокортикоїдів призводить до виникнення численних побічних ефектів (рівень доказовості А) і не приносить користі пацієнтам (рівень доказовості С)
Інгібітори PDE4	<ul style="list-style-type: none"> • У пацієнтів із хронічним бронхітом, тяжким або дуже тяжким перебігом ХОЗЛ та загостреннями в анамнезі: інгібітори PDE4 покращують функцію легень та знижують частоту тяжких і середнього ступеня тяжкості загострень (рівень доказовості А); • Інгібітори PDE4 покращують функцію легень і знижують частоту загострень у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію LABA+ІКС з фіксованими дозами (рівень доказовості А).
Антибіотики	<ul style="list-style-type: none"> • Довготривалий прийом азитроміцину та еритроміцину знижує частоту загострень протягом року (рівень доказовості А) • Прийом азитроміцину пов'язаний зі збільшенням частоти бактерійної антибіотикорезистентності (рівень доказовості А) та порушення слуху (рівень доказовості В)
Мукорегулятори та антиоксидантні препарати	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярний прийом таких муколітиків, як ердостеїн, карбоцистеїн та N-ацетилцистеїн, знижує ризик загострень у деяких популяціях (рівень доказовості В)
Інші протизапальні препарати	<ul style="list-style-type: none"> • Симвастатин не запобігає загостренню при ХОЗЛ у пацієнтів із збільшеним ризиком загострень та без показань до терапії статинами (рівень доказовості А). Однак, обсерваційні дослідження свідчать, що статини можуть мати позитивний ефект на деякі кінцеві точки і результати у пацієнтів із ХОЗЛ, які отримують їх згідно із серцево-судинними та метаболічними показаннями (рівень доказовості С) • Модифікатори лейкоцитрієну не досліджувались належним чином у пацієнтів із ХОЗЛ

Інгаляційні кортикостероїди (ІКС)

Попередні загальні міркування

Докази *in vitro* свідчать про те, що запалення, пов'язане з ХОЗЛ, має обмежену реакцію на кортикостероїди. Крім того, деякі препарати, включаючи бета2-агоністи, теофілін або макроліди, можуть частково покращити чутливість до кортикостероїдів при ХОЗЛ [135, 136]. Клінічна значущість цього ефекту досі не повністю досліджена.

Дані *in vivo* свідчать про те, що залежність доза-реакція та довгострокова (>3 років) безпека ІКС у людей із ХОЗЛ ще недостатньо зрозумілі та потребують подальшого дослідження [132]. Оскільки ефекти ІКС при ХОЗЛ можуть модулюватися одночасним застосуванням бронходилататорів пролонгованої дії, ці два терапевтичні підходи обговорюються окремо.

І теперішні, і колишні курці з ХОЗЛ отримують користь від використання ІКС з точки зору функції легень і частоти загострень ХОЗЛ, хоча ступінь ефекту нижчий у звязях або поточних курців, порівняно з легкими або колишніми курцями [133, 137].

Ефективність ІКС (монотерапія)

Більшість досліджень виявила, що регулярне лікування ХОЗЛ лише ІКС не змінює ні тривалого зниження ОФВ1, ні рівень смертності пацієнтів [138]. Дослідження та мета-аналіз, що оцінюють ефект регулярного лікування тільки ІКС на смертність у людей з ХОЗЛ не забезпечили переконливих доказів користі для пацієнтів [138]. У дослідженні TORCH спостерігалася тенденція до вищої смертності пацієнтів, які отримували лише флутиказону пропіонат,

порівняно з тими, хто отримував плацебо або комбінацію сальметеролу та флутиказону пропіонату [139]. Однак збільшення смертності не спостерігалось у пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували флутиказону фураат у дослідженні «Вживання при ХОЗЛ з підвищеним серцево-судинним ризиком» (SUMMIT) [140]. При помірній тяжкості ХОЗЛ застосування флутиказону фураату окремо або в комбінації з вілантеролом супроводжувалося повільнішим зниженням ОФВ1, порівняно з плацебо або вілантеролом окремо, в середньому 9 мл/рік [141]. Ряд досліджень вивчали, чи є зв'язок між лікуванням ІКС і ризиком раку легень, всі показали суперечливі результати [142].

ІКС у поєднанні з бронхолітичними препаратами тривалої дії

У пацієнтів із ХОЗЛ від середнього до дуже тяжкого ступеня та загостреннями, ІКС у поєднанні з LABA є ефективнішими щодо покращення функції легень, стану здоров'я та зменшення частоти загострень, ніж будь-який компонент окремо [143, 144]. Клінічні дослідження, сфокусовані на вивченні смертності від усіх причин, не продемонстрували статистично значущого впливу комбінованої терапії на виживання [139, 140].

Більшість досліджень, які виявили сприятливий ефект комбінації фіксованих доз LABA+ІКС (FDC), порівняно з одним LABA на частоту загострень, набирали пацієнтів з історією принаймні одного загострення протягом попереднього року [143]. Прагматичне рандомізоване клінічне дослідження, здійснене в установі первинної медичної допомоги у Сполученому Королівстві, порівнювало комбінацію LABA+ІКС із звичайною терапією. Результати показали зменшення кількості загострень середнього

та тяжкого ступеня на 8,4% (первинний результат) і значне покращення оцінки САТ™ без різниці в частоті звертань за медичною допомогою чи випадків пневмонії. Проте неможливо давати рекомендації, базуючись на цих результатах, через різноманітність методів лікування у групі звичайної терапії, більшу частоту змін лікування у групі, яка отримувала досліджувану комбінацію LABA+ІКС, а також специфічні для Великої Британії моделі медичної практики [145].

Рівень еозинофілів у крові

Низка досліджень показала, що за рівнем еозинофілів у крові можна передбачити ступінь ефекту ІКС (доданих до регулярного підтримувального лікування бронхолітичними засобами) у запобіганні майбутнім загостренням [133, 146-150].

Є постійний зв'язок між кількістю еозинофілів крові та ефектами ІКС; ефектів немає, або вони незначні при низькому рівні еозинофілів, з поступовим посиленням ефектів, що спостерігається при вищих рівнях еозинофілів [151]. Моделювання даних вказує на те, що режими лікування, що містять ІКС, мають незначний ефект або не мають жодного ефекту при кількості еозинофілів у крові <100 клітин/мкл [146], тому цей поріг можна використовувати для виявлення пацієнтів із низькою ймовірністю користі від лікування ІКС. Крім того, нижчі кількості еозинофілів у крові та мокротинні пов'язані з більшою частотою виявлення протейобактерій [152-154], зокрема гемофільної палички, та збільшенням частоти бактерійних інфекцій і пневмонії [155]. Таким чином, нижча кількість еозинофілів крові може допомогти ідентифікувати пацієнтів з мікробіомними профілями, пов'язаними з підвищеним ризиком клінічних погіршень внаслідок дії різних видів патогенних бактерій.

Порогове значення кількості еозинофілів у крові ≥ 300 клітин/мкл визначає вершину безперервного зв'язку між еозинофілами та ІКС, і може бути використане для ідентифікації пацієнтів з найбільшою ймовірністю користі від лікування ІКС.

Є дані про те, що в середньому кількість еозинофілів крові у пацієнтів з ХОЗЛ вища [156, 157]. Вищий рівень еозинофілів у крові пацієнтів з ХОЗЛ пов'язаний зі збільшенням вмісту еозинофілів у легенях та кількістю і наявністю вищих рівнів маркерів запалення 2-го типу у дихальних шляхах [158, 159]. Ці відмінності при запаленні дихальних шляхів можуть пояснити диференційну відповідь на лікування ІКС відповідно до рівня еозинофілів у крові [151].

Порогові значення <100 клітин/мкл і ≥ 300 клітин/мкл слід розглядати як очікувані, а не точні порогові значення, які можуть передбачити різні ймовірності користі від лікування [151].

Лікувальний ефект схем, що містять ІКС (LABA+LAMA+ІКС та LABA+ІКС, порівняно з LABA+LAMA), вищий у пацієнтів з високим ризиком загострення (≥ 2 загострень та/або 1 госпіталізація за попередній рік) [132, 133, 148]. Таким чином, використання оцінки кількості еозинофілів крові для прогнозування ефектів ІКС завжди слід поєднувати з клінічною оцінкою ризику загострення (на що вказує попередній анамнез загострень). Інші фактори (статус куріння, етнічна приналежність, географічне розташування) може вплинути на взаємозв'язок між ефектом ІКС та кількістю еозинофілів у крові, але це ще належить дослідити.

Повторюваність кількості еозинофілів крові у великій популяції первинної медичної допомоги видається прийнятною [164], хоча

при вищих порогах спостерігається більша варіабельність результатів [165]. Краща відтворюваність результатів спостерігається при нижчих порогах (наприклад, 100 клітин/мкл) [166].

Таким чином, загалом кількість еозинофілів крові може допомогти клініцистам оцінити ймовірність корисної відповіді і профілактичної реакції на додавання ІКС до регулярного лікування бронхолітичними засобами, і тому може використовуватися як біомаркер у поєднанні з клінічною оцінкою під час ухвалення рішень щодо використання ІКС.

Когортні дослідження дали різні результати щодо здатності еозинофілів крові передбачити майбутні наслідки загострень, причому результати різнились від відсутності зв'язку [167] до наявності позитивного зв'язку [168, 169]. Відмінності між дослідженнями, ймовірно, пов'язані з різними анамнезами загострень і застосуванням ІКС. Таким чином, отриманих доказів недостатньо для того, щоб рекомендувати використовувати еозинофіли крові для прогнозування майбутнього ризику загострення на індивідуальній основі при ХОЗЛ. Значніші рівні зниження ОФВ1 спостерігалися у пацієнтів із легким та помірним ХОЗЛ із вищою кількістю еозинофілів у крові у популяції, де використання ІКС було низьким [170], підкреслюючи можливу користь рівня еозинофілів крові як прогностичного біомаркера для визначення зниження функції легень, якщо його не спотворює застосування ІКС. У молодих людей без ХОЗЛ вищий рівень еозинофілів у крові свідчить про підвищений ризик подальшого розвитку ХОЗЛ [171].

Фактори, які слід враховувати на початку лікування ІКС у поєднанні з одним або двома бронходилататорами тривалої дії, показано на малюнку [172].

Фактори, які слід розглянути перед початком ІКС терапії	
Фактори, які слід розглянути перед додаванням ІКС до бронхолітиків тривалої дії	
Дуже рекомендоване	При наявності госпіталізацій з приводу загострень ХОЗЛ в анамнезі ^a ≥ 2 загострень середньої тяжкості на рік ^b Вміст еозинофілів у крові ≥ 300 /мкл Астма як супутнє захворювання
Рекомендоване	1 загострення середнього ступеня на рік ^c Вміст еозинофілів у крові <300/мкл
Не рекомендоване	Повторні пневмонії Вміст еозинофілів у крові <100/мкл Мікобактерійна інфекція в анамнезі

^a Незважаючи на адекватну підтримуючу терапію бронхолітиками тривалої дії.

^b Рівень еозинофілів крові необхідно постійно досліджувати, певні рівні відповідають визначеним пороговим значенням; рівень еозинофілів часто змінюється з часом.

Побічні ефекти

Є достовірні докази, отримані з рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що використання ІКС змінює мікробіом дихальних шляхів [173] і пов'язане з більшою поширеністю кандидозу ротової порожнини, захриплістю голосу, утворенням синців на шкірі та розвитком пневмоній [138]. Цей підвищений ризик підтверджено у дослідженнях ІКС із застосуванням флутиказону фуруату, навіть у низьких дозах [174]. Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку пневмонії включають тих, хто курить, віком ≥ 55 років, мають анамнез загострень або пневмоній у минулому, індекс маси тіла (ІМТ) <25 кг/м², значну задишку за MRC та/або значну

обструкцію потоку повітря [175, 176]. Незалежно від застосування ІКС, є докази того, що кількість еозинофілів у крові <2 % підвищує ризик розвитку пневмонії [177]. У дослідженнях пацієнтів із помірним ХОЗЛ прийом одного ІКС або в комбінації з LABA не підвищував ризику пневмонії [140, 176].

Результати РҚД дали різноманітні результати щодо ризику зниження щільності кісткової тканини та переломів при застосуванні ІКС, що може бути наслідком відмінностей у дизайні досліджень та/або відмінностей між препаратами ІКС [56, 174, 178–180].

Результати обсерваційних досліджень показують, що лікування ІКС також може бути пов'язане з підвищеним ризиком діабету/поганим контролем діабету [181], катарактою [182], та мікобактерійною інфекцією [183]. Підвищений ризик туберкульозу був виявлений як в обсерваційних дослідженнях, так і в мета-аналізі РҚД [184–186]. За відсутності прямих даних РҚД щодо цих проблем, неможливо зробити тверді висновки [187]. Зв'язок ІКС із захворюваністю на рак легень обговорюється в розділі 6 Звіту GOLD 2023.

Відміна ІКС

Результати досліджень відміни ІКС дають сумнівні результати щодо наслідків відміни для функції легень, симптомів і загострень [188–192]. Деякі дослідження показали збільшення частоти загострень та/або тяжкості симптомів після відміни ІКС, тоді як інші дослідження цього не підтверджують. Є докази помірного зниження ОФВ1 (приблизно 40 мл) після відміни ІКС [192], що може бути пов'язано зі збільшенням рівня циркулюючих еозинофілів [161]. Дослідження з вивчення відміни ІКС на тлі подвійної бронходилататорної терапії продемонстрували, що як втрата ОФВ1, так і збільшення частоти загострень, пов'язані з відміною ІКС, найбільші серед пацієнтів з кількістю еозинофілів крові ≥ 300 клітин/мкл на початку [163]. Відмінності між дослідженнями можуть бути пов'язані з відмінностями в методології, включно з використанням базових бронхолітичних препаратів тривалої дії, що може мінімізувати будь-який ефект відміни ІКС.

Потрійна терапія (LABA+LAMA+ІКС)

Перехід в інгаляційному лікуванні до LABA+LAMA+ІКС (потрійна терапія) може здійснюватися різними шляхами [193]. Така терапія покращує функцію легень, загальний стан пацієнтів, зменшує частоту і тяжкість загострень, порівняно з лікуванням LAMA окремо, LABA+LAMA та LABA+ІКС [133, 148, 150, 194–201].

Отриманий об'єднаний аналіз трьох клінічних випробувань потрійної терапії у пацієнтів з ХОЗЛ зі значною обструкцією повітряного потоку та історією загострень показав незначну тенденцію до зниження смертності на фоні потрійної інгаляційної терапії, порівняно з лікуванням, не заснованим на ІКС [202].

Два великі однорічні рандомізовані контрольовані дослідження, що розглядаються нижче (під назвами IMPACT та ETHOS), надали нові докази щодо зниження смертності при застосуванні потрійної комбінації інгаляційних препаратів у фіксованих дозах, порівняно з подвійною бронходилататорною [203, 204]. Ці дані будуть обговорюватися в розділі «Терапевтичне втручання для зниження смертності від ХОЗЛ».

Пероральні глюкокортикоїди

Пероральні глюкокортикоїди мають численні побічні ефекти, включно зі стероїдною міопатією [205], яка може призвести до слабкості м'язів, зниження працездатності та дихальної недостатності у людей з дуже тяжким ХОЗЛ. Застосування системних глюкокортикоїдів для лікування загострень у госпіталізованих пацієнтів або під час відвідувань ними відділень невідкладної допомоги засвідчило зменшення частоти неефективності лікування, частоту рецидивів, а також покращувало функцію легень і зменшувало задишку [206].

Навпаки, проспективні дослідження довгострокових ефектів пероральних глюкокортикоїдів при стабільному ХОЗЛ недостатні [207, 208]. Таким чином, хоча пероральні глюкокортикоїди відіграють роль у невідкладному лікуванні загострень, вони не відіграють ролі в хронічному щоденному лікуванні ХОЗЛ через відсутність користі, порівняно з високим рівнем системних ускладнень.

Інгібітори фосфодіестерази-4 (PDE4)

Основна дія інгібіторів фосфодіестерази PDE4 полягає у зменшенні запалення шляхом пригнічення розпаду внутрішньоклітинних циклічних АМФ [209].

Рофлуміласт – це пероральний препарат, який застосовують один раз на добу, без прямої бронхолітичної дії. Рофлуміласт знижує частоту помірних і тяжких загострень, які лікуються системними кортикостероїдами у пацієнтів з хронічним бронхітом, тяжких і дуже тяжких випадків ХОЗЛ і загострень в анамнезі [210]. При додаванні рофлуміласту до бронходилататорів тривалої дії спостерігається також вплив на функцію легень [211], а також у пацієнтів, ХОЗЛ у яких не контролюється за допомогою фіксованих доз LABA+ІКС [212]. Повідомлялося, що сприятливий вплив рофлуміласту є більшим у пацієнтів з попереднім анамнезом госпіталізації з приводу значних загострень [213, 214]. Не було жодного дослідження, яке б прямо порівнювало результати лікування рофлуміластом та ІКС.

Побічні ефекти

Інгібітори фосфодіестерази PDE4 мають більше побічних ефектів, ніж інгаляційні препарати для лікування ХОЗЛ [215]. Найчастішими є діарея, нудота, зниження апетиту, втрата ваги, біль у животі, порушення сну та головний біль. Побічні ефекти призводять до більшої частоти відмов від клінічних випробувань. Побічні ефекти виникають на ранніх стадіях лікування, і схоже є зворотними, з часом зменшуються при продовженні лікування.

У контрольованих дослідженнях спостерігалася незрозуміла втрата ваги, що становила в середньому 2 кг, тому рекомендується контролювати вагу під час лікування, а також уникати лікування рофлуміластом у пацієнтів із недостатньою вагою. Рофлуміласт також слід застосовувати з обережністю пацієнтам з депресією.

Антибіотики

У попередніх дослідженнях профілактичне постійне застосування антибіотиків не впливало на частоту загострень ХОЗЛ [216,

217). Дослідження, яке вивчало ефективність хіміопрофілактики в зимові місяці протягом 5 років, дійшло висновку, що користі від такої профілактики немає [218]. Пізніші дослідження показали, що регулярне використання деяких антибіотиків може зменшити частоту загострень ХОЗЛ [219, 220].

Азитроміцин (250 мг/день або 500 мг тричі на тиждень) або еритроміцин (250 мг два рази на день) протягом одного року у пацієнтів, схильних до загострень, знизив ризик загострень, порівняно зі звичайним лікуванням [221–223]. Застосування азитроміцину супроводжувалось збільшенням частоти антибіотикорезистентності, подовженням інтервалу QTc та погіршенням слуху [223].

Подальший аналіз свідчить про меншу користь застосування антибіотиків у активних курців [214]. Немає даних, які б демонстрували ефективність або безпеку хронічного лікування азитроміцином для запобігання загостренням ХОЗЛ після закінчення одного року лікування.

Пульс-терапія моксифлоксацином (400 мг/добу протягом 5 днів кожні 8 тижнів) у пацієнтів з хронічним бронхітом і частими загостреннями не мала позитивного впливу на загальну частоту загострень [224].

Муколітичні (мукокінетики, мукорегулятори) та антиоксидантні засоби (N-ацетилцистеїн, карбоцистеїн, ердостеїн)

У пацієнтів з ХОЗЛ, які не отримують ІКС, регулярне лікування муколітиками, такими як карбоцистеїн і N-ацетилцистеїн (НАС) може зменшити ризик загострення та помірно покращити стан здоров'я [225–228]. Навпаки, було показано, що ердостеїн може мати значний вплив на (легкі) загострення, незалежно від одночасного лікування ІКС. Через гетерогенність досліджуваних популяцій, дозування препаратів та супутнє лікування, наявні на сьогодні дані не дозволяють точно визначити потенційну цільову популяцію для застосування антиоксидантів при ХОЗЛ [229].

Інші препарати, потенційно здатні зменшувати частоту загострень

Чотири великі дослідження 3 фази вивчали ефективність анти-IL-5 моноклонального антитіла меполізумабу [230] та антитіл до анти-IL5-рецептора бенралізумабу [231] у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ, рецидивними загостреннями та ознаками еозинофільного запалення, незважаючи на високоінтенсивну інгаляційну терапію. Дослідження продемонстрували 15–20% зниження частоти тяжких загострень, але ефект не завжди був статистично значущим і різнився між дослідженнями та дозами. Не було жодного впливу на ОФВ1 або показники якості життя, а також не було послідовного зв'язку між відповіддю на лікування та кількістю еозинофілів периферичної крові. Post-hoc аналіз випробування меполізумабу показав більшу користь і чіткіші докази ефекту лікування на вміст еозинофілів крові, ніж ті, що спостерігались при лікуванні пероральними кортикостероїдами, що підвищує ймовірність того, що це лікування може знайти своє місце у певних підгрупах пацієнтів з еозинофільним ХОЗЛ і частою потребою в пероральних корти-

костероїдах. Необхідні подальші дослідження, щоб дослідити цю можливість.

Недокроміл і модифікатори лейкотрієну не були належним чином протестовані у пацієнтів з ХОЗЛ і наявні докази не підтримують їх використання [232, 233].

Не було жодних доказів користі, але були деякі докази шкоди, включаючи злоякісні пухлини та пневмонії, після лікування анти-TNF-альфа антитілами (інфліксимаб) при ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня [234].

РКД селективного блокатора β 1-рецепторів метопрололу у пацієнтів із помірним або тяжким ХОЗЛ, які не мали встановлених показань до застосування бета-блокатора, показало, що він не збільшує час до першого загострення ХОЗЛ, порівняно з групою плацебо, і госпіталізації через загострення були більш поширеними серед пацієнтів, які отримували лікування метопрололом [235]. Немає жодних доказів того, що бета-блокатори слід використовувати людям із ХОЗЛ, які не мають серцево-судинних показань до їх застосування.

Симвастатин не запобігав загостренням у людей із ХОЗЛ, які не мали метаболічних чи серцево-судинних показань до лікування статинами [236]. Зв'язок між застосуванням статинів і покращенням результатів (включаючи зменшення частоти загострень і смертності) виявлений в обсерваційних дослідженнях людей з ХОЗЛ, які отримували їх для лікування серцево-судинних захворювань і при метаболічних показаннях [237].

Немає доказів того, що добавки вітаміну D позитивно впливають на загострення ХОЗЛ. У мета-аналізі додавання вітаміну D знижувало частоту загострень у пацієнтів із низьким базовим рівнем вітаміну D [239].

Методи терапевтичних втручань для зниження смертності від ХОЗЛ

ХОЗЛ є третьою за частотою причиною смерті у світі, що спричинило 3,23 мільйона смертей у 2019 році. Ми все ще вивчаємо механізми, що спричиняють смерть пацієнтів із ХОЗЛ. Демонстрація впливу і переваг терапевтичних методів на рівні смертності при РКД ускладнена і вимагає дослідження із залученням великої популяції та/або тривалого періоду спостереження та/або ретельного відбору групи пацієнтів з високим ризиком смерті під час подальшого спостереження, але таким, якому можна запобігти. Крім того, мала кількість подій ускладнює аналіз смертності від специфічних захворювань (наприклад, респіраторних чи серцево-судинних) у більшості досліджень.

Медикаментозна терапія

Попередні дослідження, такі як клінічне випробування TORCH [139] і дослідження SUMMIT [240], не змогли підтвердити ефективність комбінації LABA+ІКС для зниження смертності (первинний результат) пацієнтів із ХОЗЛ, порівняно з плацебо. Ці випробування не мали вимоги наявності в анамнезі у пацієнтів попередніх загострень. Найбільше дослідження лікування LAMA UPLIFT, при аналізі результатів лікування через 30 днів після завершення періоду дослідження, не продемонструвало зни-

ження смертності (вторинна кінцева точка результату), порівняно з плацебо. Більшість пацієнтів, включених у це дослідження, отримувала ІКС.

Недавно у двох великих рандомізованих клінічних дослідженнях (IMPACT [133] і ETHOS [204]) з'явилися докази того, що потрібні комбінації інгаляційних препаратів у фіксованих дозах (LABA+LAMA+ІКС) знижують смертність від усіх причин, порівняно з лікуванням подвійними комбінаціями інгаляційних бронхолітиків тривалої дії. Ці випробування були розширені для симптоматичних пацієнтів (CAT ≥ 10) з анамнезом частих (≥ 2 помірних) та/або тяжких загострень (≥ 1 загострення, що вимагає госпіталізації).

Немедикаментозна терапія

Відмова від куріння

За даними Дослідження Здоров'я Легень, РКД, яке включало безсимптомних пацієнтів або ж пацієнтів із помірно симптоматичним ХОЗЛ, які отримували 10-тижневу програму з припинення куріння та були під подальшим спостереженням протягом 14,5 років, загальний рівень смертності був знижений у групі втручання з припинення куріння, порівняно з групою, що отримувала звичайне лікування [241].

Легенева реабілітація (ЛР)

Систематичний огляд РКД відзначив зниження смертності у пацієнтів, в яких ЛР була розпочата під час госпіталізації або через 4 тижні після виписування, порівняно з тими, у кого не було ЛР [242]. Ці результати були підтвержені реальними життєвими доказами, отриманими від великої популяційної когорти в 190 000 пацієнтів, госпіталізованих з приводу ХОЗЛ, у яких початок ЛР протягом 90 днів після виписування, хоча й рідко, але був пов'язаний із статистично значущим зниженням смертності [243].

Довготривала киснева (оксигено-) терапія (ДКТ)

У двох дослідженнях на початку 1980-х років було продемонстровано переваги ДКТ для виживання при ХОЗЛ. Ці дані заклали основу для тривалого домашнього лікування гіпоксемії. Випробування нічної кисневої терапії (НКТ) (≥ 19 годин безперервної подачі кисню, порівняно з ≤ 13 годинами) [244] та Рада медичних досліджень (MRC) (≥ 15 годин, порівняно з відсутністю оксигенотерапії) [245], два РКД у пацієнтів з ХОЗЛ із PaO_2 у спокої ≤ 55 мм рт. ст. або < 60 мм рт. ст. з *cor pulmonale* або вторинною поліцитемією показали перевагу кисневої терапії для виживання пацієнтів.

У пацієнтів з помірною десатурацією значної користі від ДКТ не виявлено [246].

Неінвазивна вентиляція з позитивним тиском (NPPV)

Недавні метааналізи [247, 248] показали позитивні довгострокові результати NPPV у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ. Незважаючи на те, що результати РКД не демонстрували стабільних даних виживання, масштабніші випробування, що досліджували рівень смертності як основний результат, включали пацієнтів зі значною

гіперкапнією та застосували вищі рівні IPAP, продемонстрували зниження смертності [249, 250].

Трансплантація легень і хірургічне зменшення об'єму легень (LVRS)

Через відсутність рандомізованих досліджень для оцінки виживання після трансплантації легень, порівняно з пацієнтами, які не отримували трансплантацію, були використані дані спостережень. Рівні виживання після трансплантації різнилися, залежно від групи захворювання, з очікуваним виживанням протягом 2 років у 2/5 пацієнтів із трансплантацією при ХОЗЛ [251]. Було показано, що LVRS подовжує виживання, порівняно з медикаментозною терапією в дуже специфічній відібраній групі пацієнтів із тяжким ХОЗЛ, з переважно верхньочастковою емфіземою та низькою фізичною працездатністю [252]. Серед пацієнтів із неверхньочастковою емфіземою та високою переносністю фізичних навантажень смертність була високою в хірургічній групі, ніж у групі медикаментозної терапії.

Таким чином, наявні дані свідчать про те, що декілька фармакологічних і немедикаментозних методів лікування можуть зменшити рівень смертності при ХОЗЛ. Подальші аналізи або дослідження можуть допомогти визначити, які конкретні підгрупи пацієнтів будуть отримувати найбільшу користь для виживання.

Інші фармакологічні методи лікування

Інші фармакологічні методи лікування ХОЗЛ підсумовано в таблиці.

Інші фармакологічні методи лікування	
Замісна терапія альфа-1 антитрипсином	• Внутрішньовенна замісна терапія альфа-1 антитрипсином може зменшувати прогресування емфіземи (рівень доказовості B)
Протикашльові засоби	• Відсутні достовірні підтвердження позитивного впливу протикашльових препаратів у пацієнтів з ХОЗЛ (рівень доказовості C)
Вазодилатори	• Вазодилатори не покращують прогноз і кінцеві точки і навіть можуть погіршити рівень оксигенації (рівень доказовості B)

Легенева реабілітація, самостійне лікування та інтегративна допомога при ХОЗЛ	
Легенева реабілітація	• ЛР зменшує задишку, покращує загальний стан і переносність фізичних навантажень у стабільних пацієнтів (рівень доказовості A) • ЛР знижує частоту госпіталізацій серед пацієнтів, які нещодавно мали загострення (≤ 4 тижнів перед останньою госпіталізацією) (рівень доказовості B) • ЛР веде до зниження тривожності та депресії (рівень доказовості A)
Навчання та самоконтроль	• Навчання саме по собі не продемонструвало ефективності (рівень доказовості C) • Самостійне лікування в контакт і спілкування із медичними професіоналами покращує загальний стан і знижує кількість госпіталізацій та звертань за невідкладною медичною допомогою (рівень доказовості B)
Програми інтегративної допомоги	• Інтегративна допомога та телемедицина не продемонстрували позитивного ефекту на даний час (рівень доказовості B)

Продовження в наступних номерах