

Хронічне обструктивне захворювання легень

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 червня 2013 р. № 555

Склад мультидисциплінарної робочої групи з підготовки адаптованої клінічної постановки «Хронічне обструктивне захворювання легень»

Ю.І. Феценко, академік НАМН України, д.м.н., професор
 В.К. Гаврисюк, д.м.н., професор
 О.Я. Дзюблик, д.м.н., професор
 Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор
 Н.Д. Чухрієнко, д.м.н., професор
 Л.О. Яшина, д.м.н., професор
 А.В. Басанець, д.м.н.
 Л.Ф. Матюха, д.м.н.

О.І. Гайдук
 В.В. Бондар
 С.Г. Ішук
 М.О. Полянська
 Н.В. Пучкова
 Л.А. Романенко
 О.А. Росицька
 М.М. Ткаченко
 Н.А. Чайка
 О.В. Шапкарина

Продовження. Початок у № 7-12.

Блокатори мускаринових рецепторів тривалої дії

На сьогодні тіотропію бромід – єдиний доступний антихолінергічний бронходилататор тривалої дії. Тривалість його дії дає можливість приймати препарат 1 р/добу.

Висновки досліджень	Рівень доказів
Антихолінергічні препарати тривалої дії порівняно з плацебо продемонстрували суттєве збільшення ОФВ ₁ і ФЖЄЛ (p<0,001 і p<0,01 відповідно)	Ib
Використання антихолінергічних препаратів тривалої дії порівняно з плацебо продемонструвало значне підвищення ПОШвид (p<0,005)	Ib
Хрипи і дихальна недостатність були значно зменшені на тлі застосування антихолінергічних препаратів порівняно з плацебо (p<0,01 і p<0,05 відповідно)	Ib
Динамічний індекс задишки збільшувався при застосуванні антихолінергічних препаратів	Ib
При прийомі антихолінергічних препаратів порівняно з плацебо збільшується кількість пацієнтів, які досягають зміни принаймні одного показника в динамічному індексі задишки (p<0,01)	Ib
Пацієнти, які приймали антихолінергічні препарати тривалої дії, мали значно менше загострень за минулий рік, ніж пацієнти групи плацебо (p<0,05)	Ib

Блокатори мускаринових рецепторів тривалої дії порівняно з блокаторами мускаринових рецепторів короткої дії

У ході проведеного порівняння рандомізованих плацебо контрольованих досліджень (починаючи з 2003 р.) щодо застосування антагоністів мускаринових рецепторів тривалої та короткої дії (мінімальна тривалість дослідження становила 6 міс) оцінювалися такі показники, як смертність, загострення, госпіталізація, зменшення ОФВ₁, погіршення якості життя (визначені за допомогою повного респіраторного опитувальника госпіталю святого Георгія), несприятливі події (інфаркт міокарда або гостра аритмія) і посилення задишки (визначений за допомогою динамічного індексу задишки).

Висновки досліджень	Рівень доказів
Виявлено перевагу антихолінергічних препаратів тривалої дії над антихолінергічними препаратами короткої дії щодо впливу на ОФВ ₁ і ФЖЄЛ (p<0,05)	Ib
Антихолінергічні препарати тривалої дії значно підвищували ранкову і вечірню ПОШвид порівняно з антихолінергічними препаратами короткої дії (p<0,01)	Ib
Антихолінергічні препарати тривалої дії мають перевагу над препаратами короткої дії відносно впливу на задишку, що визначалося за допомогою динамічного індексу задишки (p<0,05)	Ib
Кількість пацієнтів, які мали загострення під час дослідження, була значно меншою серед тих осіб, які приймали антихолінергічні препарати тривалої дії (35%), порівняно з хворими, які приймали антихолінергічні препарати короткої дії (46%; p=0,014)	Ib

NICE Clinical Guideline No 12. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. February 2004 (рекомендації № 1.2.2.3-1.2.2.5)

- Пацієнти, в яких зберігаються симптоми, для збільшення ефективності лікування повинні приймати бронходилататори тривалої дії або комбінацію β₂-агоніста та антихолінергетика короткої дії.
- Бронходилататори тривалої дії повинні застосовуватися у пацієнтів, які використовують бронходилататори короткої дії без ефективності, тому що ці препарати призначені для збільшення ефективності препаратів короткої дії.
- Бронходилататори тривалої дії повинні призначатися пацієнтам, які мають два або більше загострень протягом року.

Інгаляційні кортикостероїди

При ХОЗЛ ІКС мають інші ефекти дії на клітини запалення, ніж при бронхіальній астмі: нейтрофіли на відміну від еозинофілів відносно нечутливі до ефектів стероїдів. Навіть великі дози ІКС не зменшують кількість запальних клітин або рівня цитокінів.

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Вплив кортикостероїдів на запалення в паренхімі легень та системне запалення у пацієнтів з ХОЗЛ суперечливий, їх роль у лікуванні стабільного ХОЗЛ обмежена спеціальними показаннями.

Регулярне лікування ІКС покращує симптоми, функцію легень та якість життя і знижує частоту загострень у пацієнтів з ХОЗЛ з ОФВ₁ <60% від належних (рівень доказів А). Припинення терапії ІКС може призвести до загострень в окремих хворих. Регулярна терапія ІКС не модифікує ані довготривале погіршення ОФВ₁, ані смертність у пацієнтів з ХОЗЛ (рівень доказів А).

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. June 2010

На сьогодні 70% пацієнтів з ХОЗЛ призначають ІКС і приблизно 5% – стероїди для перорального застосування, обґрунтування цього не зрозуміле, але окремі дані свідчать про екстраполяцію результатів застосування цих препаратів при бронхіальній астмі та їх ефективності при загостреннях.

Висновки досліджень	Рівень доказів
Дослідження у хворих із дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (ОФВ ₁ <50% від прогнозованого) показало 25% скорочення показників частоти загострень щороку: від 1,32 у групі плацебо до 0,99 в осіб, які приймали флютиказон	Ib
Метааналіз показав, що ефект від прийому ІКС найбільш виражений у пацієнтів з ОФВ ₁ <50% від прогнозованого (які мають у середньому 1,47 загострень щороку)	Ib
У систематичному огляді не виявлено істотних відмінностей між впливом ІКС і плацебо на показники летальності	Ia
У хворих, які використовували ІКС, виявили менш інтенсивне зниження щільності кістки в поперековому відділі хребта і стегновій кістці (p<0,01)	Ib
У пацієнтів з помірно вираженим ХОЗЛ (показники ОФВ ₁ >50% і ОФВ ₁ /ФЖЄЛ <70%), які приймали ІКС, не було виявлено істотних змін щільності кісток порівняно з групою плацебо протягом 3 років	Ib
Спостерігалось зниження рівня летальності у пацієнтів, які використовували ІКС	IV
Існує недостатня кількість доказів для встановлення мінімальної дози ІКС, яка має доведений ефект	IV
Досвід застосування високих доз флютиказону (>1000 мг/добу або еквівалентної дози) є обмеженим і немає доказів щодо переваг застосування	IV

Дослідження Dragonetti та співавт. (Велика Британія) продемонструвало, що використання ІКС не має позитивного ефекту у пацієнтів з помірно вираженим ХОЗЛ (ОФВ₁ >50%) і тому не є необхідним для цієї групи пацієнтів.

При оновленні цих рекомендацій не розглядалось ізольоване використання ІКС. Дослідження включали застосування ІКС у комбінації з β₂-агоністами тривалої дії та іншими препаратами.

Отримані нові дані щодо безпечності використання ІКС відносно розвитку остеопорозу.

Нові дані надаються також у тривалих рандомізованих дослідженнях щодо безпечності та летальності при застосуванні терапії ІКС.

Незначне підвищення ризику розвитку пневмонії спостерігалось у пацієнтів, які отримували інгаляційну стероїдну терапію, і це важливо для лікарів-клініцистів, щоб задалегідь інформувати про це пацієнтів.

Отримані дані свідчать, що можуть бути відмінності в ризику розвитку пневмонії при застосуванні різних ІКС, і це обговорюється в розділі комбінованої інгаляційної терапії.

РКД із включенням 271 пацієнта з ХОЗЛ, які приймали кортикостероїди для перорального застосування, виявило незначне покращення результатів захворювання. Максимальна ефективність була показана при 2-тижневому курсі кортикостероїдами для перорального застосування. Подальше продовження курсу лікування не продемонструвало покращення результатів. Одним із побічних ефектів тривалого застосування кортикостероїдів був розвиток гіперглікемії, яка важко піддавалася корекції.

У разі загострень у пацієнтів з легким або середньої тяжкості перебігом ХОЗЛ прийом кортикостероїдів для перорального застосування є більш пріоритетним та ефективним, ніж застосування інгаляційних форм. При тяжкому загостренні як початкове лікування можливе успішне застосування парентеральних форм кортикостероїдів.

При адекватній відповіді на парентеральне введення кортикостероїдів протягом 48 год необхідно перейти на преднізолон для перорального застосування в дозі 30-50 мг/добу. Існує необхідність переглянути стратегію лікування і можливість продовження прийому ІКС. При виписці може бути продовжений прийом кортикостероїдів для перорального застосування в дозі 25-37,5 мг/добу протягом 7-14 днів з подальшою відміною препарату. Відміна кортикостероїдів не потребує особливих рекомендацій. Проте у пацієнтів, які приймали кортикостероїди протягом >3 тиж, безперервно виникає пригнічення гормональної системи, і тому відміна цих препаратів у них має бути поступовою.

Рекомендації

№ з/п	Рекомендація	Ступінь рекомендацій
R38	Тест з прийомом кортикостероїдів для перорального застосування на зворотність бронхообструкції не може прогнозувати реакцію пацієнта на інгаляційну терапію кортикостероїдами і не повинен використовуватися для визначення пацієнтів, яким вони мають бути призначені	A
U9	Нова рекомендація 9 (U9), оновлення 2010 р. Слід пам'ятати про потенційний ризик розвитку побічних ефектів (включаючи нефатальну пневмонію) у пацієнтів з ХОЗЛ, які застосовують ІКС, і бути готовими обговорити це з пацієнтами	A

Комбінована терапія

β₂-Агоністи, антихолінергічні препарати та ІКС впливають на калібр дихальних шляхів і функцію легень через різні механізми, тому комбінація препаратів цих класів може мати клінічну перевагу для пацієнтів. Додаткова перевага цього підходу – здатність обмежити потенційні побічні ефекти препаратів, уникаючи необхідності використовувати окремі препарати у високих дозах.

З моменту публікації постанови NICE (2004) було проведено багато великих рандомізованих плацебо контрольованих досліджень, що допомагають при виборі стратегії і відповідного застосування препаратів.

Залишається нез'ясованим питання про переваги використання комбінації двох бронхолітичних засобів різних класів з ІКС або комбінації двох бронхолітичних

засобів тривалої дії різних класів порівняно із застосуванням тільки одного бронхолітичного засобу тривалої дії.

Також з моменту публікації настанови NICE (2004) було проведено дослідження, яке дає можливість порівняти паралельне використання двох бронхолітиків з одним бронхолітичним засобом тривалої дії, і дослідження, яке порівнювало ефект двох бронхолітичних препаратів з комбінацією бронхолітичного засобу тривалої дії та ІКС.

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Комбінації ІКС та β_2 -агоністів тривалої дії більш ефективні, ніж кожний компонент окремо, щодо покращення функції легень та статусу здоров'я та зменшення загострень у пацієнтів з помірним (рівень доказів В) та дуже тяжким ХОЗЛ (рівень доказів А). Велике проспективне клінічне дослідження не виявило статистично достовірної різниці в ефекті комбінованої терапії щодо смертності, водночас подальший метааналіз показав, що комбінована терапія може знизити рівень смертності у 36 пацієнтів, які потребують лікування (NNT) (рівень доказів В). Комбінована терапія асоціюється лише з підвищеним ризиком пневмонії і з жодними іншими значними побічними явищами (рівень доказів А). Додавання до комбінації β_2 -агоніста тривалої дії / ІКС блокатора мускаринових рецепторів тривалої дії покращує функцію легень та якість життя і в подальшому може зменшувати загострення (рівень доказів В), але потрібні дослідження такої потрійної комбінації.

NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. June 2010

Рекомендації

№ з/п	Рекомендація	Ступінь рекомендацій
R29	Ефективність терапії бронхолітичними засобами не повинна базуватися на оцінці однієї лише функції легень, але повинна включати безліч інших критеріїв, таких як: покращення симптомів, щоденна активність, працездатність і швидкість зменшення симптомів	D
U4	Нова рекомендація 4 (U4), оновлення 2010 р. Починаючи регулярну терапію, слід віддавати перевагу одноразовому застосуванню антагоніста мускаринових рецепторів тривалої дії перед 4-разовим прийомом антагоніста мускаринових рецепторів короткої дії пацієнтами зі стабільним ХОЗЛ, у яких зберігається задишка або виникають загострення, незважаючи на використання бронхолітичних засобів короткої дії за потребою	D
U5	Нова рекомендація 5 (U5), оновлення 2010 р. Пацієнтам зі стабільним ХОЗЛ, у яких зберігається задишка або виникають загострення, незважаючи на використання бронхолітичних засобів короткої дії за потребою, слід запропонувати таку підтримуючу терапію: – якщо ОФВ ₁ >50% від належного: будь-який β_2 -агоніст або агоніст мускаринових рецепторів тривалої дії; – якщо ОФВ ₁ <50% від належного: будь-який β_2 -агоніст тривалої дії у комбінації з ІКС або агоніст мускаринових рецепторів тривалої дії	D
U7	Пацієнтам з ХОЗЛ, у яких зберігається задишка або виникають загострення, незважаючи на застосування β_2 -агоніста тривалої дії з ІКС незалежно від їх ОФВ ₁ , необхідно призначити агоніст мускаринових рецепторів тривалої дії як доповнення до β_2 -агоніста тривалої дії з ІКС	D
U8	Пацієнтам зі стабільним ХОЗЛ, рефрактерною задишкою або загостреннями, що виникають на фоні прийому підтримуючої терапії з агоністами мускаринових рецепторів тривалої дії незалежно від їх ОФВ ₁ , необхідно призначити β_2 -агоніст тривалої дії з ІКС як доповнення до агоніста мускаринових рецепторів тривалої дії	D
R33	При виборі препаратів повинні враховуватися: – індивідуальна симптоматична реакція людини; – переваги і потенціал лікарського засобу щодо зменшення загострень; – їх побічні ефекти та вартість	D

Коментар робочої групи

Робоча група вважає доцільним призначити комбінацію ІКС + β_2 -агоніст тривалої дії пацієнтам зі стабільним ХОЗЛ, у яких зберігаються симптоми та загострення, незважаючи на бронхолітичну терапію, відповідно до рекомендацій GOLD (2011) при ОФВ₁ <60%.

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Пропонується модель для початкового фармакологічного лікування ХОЗЛ, виходячи із індивідуалізованої оцінки пацієнта з урахуванням симптомів та ризиків загострень.

Пацієнти групи А. При незначних симптомах, низькому ризику загострень обгрунтованої доказовості ефективності фармакологічної терапії не існує. Але для всіх пацієнтів цієї групи бронхолітики короткої дії рекомендуються в якості *першого вибору* (враховуючи їх вплив на функцію легень та задишку). *Другий вибір* – комбінації бронхолітиків короткої дії або призначення бронхолітиків тривалої дії (доказовість останнього недостатня, щодо застосування комбінації існує лише декілька досліджень, а більшість досліджень із застосуванням бронхолітиків тривалої дії проводилась у хворих із більш тяжким обмеженням прохідності дихальних шляхів). *Альтернативні препарати* – теофілін, доксофілін; фенспірид (при нетяжких загостреннях та в складі базисної терапії протягом 2-5 міс після загострення ХОЗЛ).

Коментар робочої групи

У пацієнтів з ХОЗЛ на початку загострень підвищується ризик серцевих катастроф (інфаркту міокарда тощо), пневмоній. В якості альтернативних препаратів рекомендується застосувати також доксофілін (має протизапальну, бронхолітичну дію), теофілін (має менш виражений вплив на серцево-судинну систему); фенспірид (призначається при нетяжких загостреннях та в складі базисної терапії протягом 2-5 міс після загострення ХОЗЛ у хворих групи А). Фенспірид спричиняє інгібуючу дію на активність фосфоліпази А2, але відмінним від кортикостероїдів шляхом – блокує транспорт іонів Ca²⁺.

Пацієнти групи В (симптоми більш виражені, низький ризик загострень) – перевагу мають (*перший вибір*) бронхолітики тривалої дії (порівняно з бронхолітиками короткої дії, що приймаються постійно або за потребою). Немає переваги одного класу бронхолітика тривалої дії над іншим при початковому лікуванні. У кожного окремого пацієнта вибір бронхолітика залежить від його відповіді на дію препарату препарату (зменшення симптомів). У хворих з тяжкою задишкою препарати *другого вибору* – комбінація бронхолітиків тривалої дії з різних груп. Існує лише декілька коротких досліджень щодо цих комбінацій, тому за пацієнтами, які їх отримують, потрібні суворий контроль та оцінка у них ефективності лікування. *Альтернативний вибір* – бронхолітики короткої дії та теофілін (останній застосовується у тих випадках, коли інгаляційні бронхолітики недоступні або небажані), доксофілін; фенспірид (при нетяжких загостреннях та в складі базисної терапії протягом 2-5 міс після загострення ХОЗЛ).

Пацієнти групи С (небагато симптомів, високий ризик загострень) – *перший вибір* – фіксована комбінація ІКС + β_2 -агоніст або холінолітик тривалої дії. На жаль, існує лише одне дослідження щодо порівняння цих комбінацій, тому немає рекомендацій щодо переваги того чи іншого вибору. *Другий вибір* – комбінація двох бронхолітиків тривалої дії або ІКС та холінолітика тривалої дії. Як β_2 -агоністи тривалої дії, так і холінолітик знижують ризик загострень, і хоча довготривалих досліджень з позитивним результатом недостатньо, ця комбінація заслуговує на увагу (хоча в багатьох країнах має дуже високу вартість). Також застосовуються холінолітик тривалої дії та інгібітор фосфодіестерази 4 – ФДЕ-4 (у хворих із хронічним бронхітом) або β_2 -агоніст тривалої дії та інгібітор ФДЕ-4 (у хворих із хронічним бронхітом). *Альтернативний вибір* – бронхолітики короткої дії та теофілін (якщо бронхолітики тривалої дії недоступні або небажані).

Пацієнти групи D – багато симптомів, високий ризик загострень, ОФВ₁ <50% від належного – *перший вибір* – такий, як у групі С (найважливіше зниження ризику загострень). *Другий вибір* – комбінація трьох класів препаратів – ІКС / β_2 -агоністи тривалої дії / холінолітик тривалої дії, однак існують суперечливі дані щодо цієї комбінації, «за» таку комбінацію – головним чином короткотривалі дослідження. Можливе також у хворих із хронічним бронхітом додавання до першого вибору препаратів інгібітора ФДЕ-4. Інгібітор ФДЕ-4 ефективний, коли додається до бронхолітиків тривалої дії, доказовість його ефективності, коли він додається до терапії ІКС, походить із менш валідних вторинних аналізів. *Альтернативний вибір* – бронхолітики короткої дії та теофілін або карбоцистеїн (якщо інгаляційні бронхолітики тривалої дії недоступні або небажані).

Далі буде.



Вставка 2. Початкове фармакологічне лікування ХОЗЛ

Характеристика пацієнтів (група)	Перший вибір	Другий вибір	Альтернативний вибір*
А Низький ризик, симптоми менш виражені (мМДР <2, TOX <10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 1-2	Бронхолітики короткої дії за потребою: β_2 -агоніст короткої дії або холінолітик короткої дії	Бронхолітики пролонгованої дії: β_2 -агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії або β_2 -агоніст короткої дії + холінолітик короткої дії	Теофілін Доксофілін Фенспірид
В Низький ризик, симптоми більш виражені (мМДР \geq 2, TOX \geq 10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 1-2	Бронхолітики пролонгованої дії: β_2 -агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії	β_2 -Агоніст пролонгованої дії та холінолітик пролонгованої дії	β_2 -Агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії Доксофілін Теофілін Фенспірид
С Високий ризик, симптоми менш виражені (мМДР <2, TOX <10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 3-4	ІКС + β_2 -агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії	Холінолітик пролонгованої дії та β_2 -агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії та інгібітор ФДЕ-4 або β_2 -агоніст пролонгованої дії та інгібітор ФДЕ-4	β_2 -Агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії Теофілін Доксофілін
Д Високий ризик, симптоми більш виражені (мМДР \geq 2, TOX \geq 10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 3-4	ІКС + β_2 -агоніст пролонгованої дії та/або холінолітик пролонгованої дії	ІКС+ β_2 -агоніст пролонгованої дії та холінолітик пролонгованої дії або комбінація β_2 -агоніст пролонгованої дії + ІКС + інгібітор ФДЕ-4 або β_2 -агоніст пролонгованої дії + холінолітик пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії + інгібітор ФДЕ-4	β_2 -Агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії Теофілін Карбоцистеїн

* Альтернативні препарати можуть застосовуватись окремо або додаватися до препаратів першого та другого вибору.