

Тема номера



Оновлені 2014 року міжнародні документи

Ю.І. Фещенко, академік НАМН України, д.м.н., професор.

Цього року були опубліковані оновлені рекомендації Глобальної ініціативи по боротьбі з астмою (GINA) та новий спільний документ GINA і Глобальної ініціативи по боротьбі з хронічним обструктивним захворюванням легень (GOLD), присвячений такій актуальній проблемі, як перехресний синдром астма/хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Також опубліковані нові спільні рекомендації Європейського респіраторного товариства (ERS) та Американського торакального товариства (ATS) з питань ведення тяжкої астми. Міжнародні експертні групи внесли суттєві зміни до практики ведення хворих на бронхообструктивну патологію, які стосуються визначення захворювань, уточнення алгоритмів діагностики, підходів до терапії.

GINA-2014: нове визначення астми та алгоритми підтвердження діагнозу

Стає все більш очевидним, що астма – неоднорідне захворювання як за клінічними проявами, так і за патофізіологічними механізмами. Нове визначення бронхіальної астми за GINA-2014 акцентує увагу на гетерогенності цього захворювання та варіабельності його основних клінічних характеристик.

Астма – гетерогенне захворювання, яке характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів, визначається анамнезом респіраторних симптомів (свистяче дихання, утруднене дихання (ядуха), скутість у грудній клітці та кашель), які варіюють із часом та по інтенсивності, а також варіабельним обмеженням повітряного потоку в дихальних шляхах при видосі.

Раніше вже були виділені різні фенотипи астми за специфічними комбінаціями клінічних ознак, патофізіологічних механізмів, відповіді на стандартну терапію. Виділення фенотипів є клінічно доцільним, оскільки дозволяє визначити індивідуальні характеристики пацієнта та призначити персоналізоване лікування. Разом із тим при всіх можливих варіантах і особливостях астма має такі характерні риси єдиного захворювання, як хронічне запалення дихальних шляхів, специфічні симптоми і бронхообструкція, які варіюють як у часі, так і за інтенсивністю.

Нове визначення астми відрізняється від попереднього тим, що не акцентує на бронхіальній гіперреактивності і зворотності бронхообструкції, оскільки вони не є специфічними тільки для астми і не завжди працюють як диференційно-діагностичні критерії (можуть виявлятися за наявності ХОЗЛ, респіраторних інфекцій тощо; табл. 1).

Відмінності GINA 2013-2014

	GINA 2013	GINA 2014
ГЕТЕРОГЕННІСТЬ	-	✓
Запалення	✓	✓
Симптоми	✓	✓
Гіперреактивність	✓	-
Бронхообструкція	✓	✓
Варіабельність	✓	✓
Зворотність	✓	-

Таблиця 1. Відмінності GINA-2013 і GINA-2014 у визначеннях основних клінічних характеристик астми

На сьогоднішній день існує проблема не лише гіподіагностики астми, яку ми постійно обговорюємо, а й гіпердіагностики. У 25-35% хворих із діагнозом астми, встановленим лікарями загальної практики, він не підтверджується. Ці пацієнти отримують протиастиатичну терапію, часом досить агресивну, не маючи до цього показань. На цьому також акцентують увагу нові рекомендації GINA. Запропоновано конкретний, обґрунтований, зрозумілий для лікаря алгоритм підтвердження або виключення діагнозу астми у пацієнтів, які вже приймають контролюючу терапію. В основі алгоритму лежить переоцінка симптомів, функціональних показників, відповіді пацієнта на посилення або послаблення терапії.

Так, у хворих із симптомами, але без варіабельності функціональних показників у разі нормального або помірно зниженого об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) (≥70% від належного) рекомендовано провести тест із бронхолітиком після чіткого дотримання періоду «вимивання» препаратів або під час симптомів. У цьому випадку можна отримати характерну для астми варіабельність.

В іншому випадку слід провести провокаційний тест із метахоліном, ацетилхоліном. Позитивний результат може підтвердити діагноз астми. У разі негативного результату рекомендується переходити на більш низьку ступінь терапії. Якщо через 2-4 тиж симптоми не наростають і функція зовнішнього дихання не знижується, треба думати про наявність іншого діагнозу.

Якщо у хворого є симптоми, які свідчать про знижений рівень ОФВ₁ (<70%), не можна застосовувати провокаційні тести! У таких випадках потрібно посилити терапію, перейти на сходинку вгору з повторною переоцінкою симптомів і показників функції дихання через 3 міс. Якщо за цей час не з'явилася динаміка, слід повернутися до попереднього лікування, провести додаткові обстеження (бодиплетизмографію, комп'ютерну томографію тощо) з метою уточнення діагнозу, а якщо спостерігається покращення – продовжувати лікувати як астму.

Інша ситуація, яка найчастіше зустрічається на практиці, – відсутність симптомів, варіабельної бронхообструкції, функція зовнішнього дихання в нормі. І у хворого, і у лікаря виникає питання щодо скасування терапії та перегляду діагнозу астми. У такому випадку слід провести тест на зворотність бронхообструкції з урахуванням попередніх рекомендацій.

Якщо варіабельність не виявилася, переглянути діагноз або зменшити інтенсивність терапії, перейти на сходинку нижче. Якщо симптоми посилюються і функція легень знижується, діагноз астми можна вважати підтвердженим, тобто слід продовжувати попередньо призначену терапію.

Якщо стало можливим дійти до найнижчої сходинки лікування астми та скасувати контролюючу терапію без погіршення симптомів і функціональних показників, рекомендовано здійснювати спостереження за пацієнтом не менше року після повного припинення лікування.

Упродовж останніх років у клінічних дослідженнях і повсякденній практиці застосовують такі добре зарекомендовані клінічні інструменти для оцінки симптомів: астма-контроль тест (ACT) та опитувальник з визначення контролю астми (ACQ), що дозволяє за допомогою простого, але об'єктивного способу, за невеликий проміжок часу та з урахуванням найважливіших симптомів оцінити стан контролю астми в балах. Дуже важливим доповненням до рекомендацій GINA-2014 є включення мінімально значимої клінічної різниці для оцінок за ACT і ACQ (табл. 2). Для ACT – це 3 бали, для ACQ – 0,5 бала. Це дає лікарю можливість об'єктивно оцінити відповідь пацієнта на лікування, підтвердити правильність діагностичних і терапевтичних рішень стосовно кожного окремого випадку.

Інструменти оцінки контролю БА (контроль симптомів, бали)

Інструмент	Контроль	Зміни
ACT	Хороший контроль – 20-25 Частковий контроль – 16-20 Поганий контроль – 5-15 Мінімально клінічно значуща різниця 3	НОВЕ!
ACQ	Хороший контроль – 0,0-0,75 Частковий контроль – 0,75-1,5 Поганий контроль >1,5 Мінімально клінічно значуща різниця 0,5	НОВЕ!

Таблиця 2. Інтерпретація результатів оцінки контролю бронхіальної астми за ACT і ACQ

Примітка: БА – бронхіальна астма

Зміни у терапії астми

Істотні зміни було внесено до схеми ступеневої терапії астми (рис. 1).



Рис. 1. Сходінкове лікування астми з урахуванням змін GINA-2014

Як відомо, хронічне запалення персистує вже на ранніх стадіях розвитку хвороби, за наявності інтермітуючих симптомів. Переконаливо доведено, що раннє призначення інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) призводить до покращення функції легень, знижує ризики загострень астми та частоту пов'язаних із ними госпіталізацій. Тому в новій редакції GINA було запропоновано призначати низькі ІКС уже на першій сходинці лікування астми.

Базисна контролююча терапія ІКС у комбінації з β₂-агоністами тривалої дії залишається наріжним каменем у лікуванні астми, починаючи з третьої сходинки. На сьогодні в Україні зареєстровані та ефективно застосовуються комбінації будесонід + формотерол і флутиказон пропіонат + сальметерол. Це препарати першого вибору для базисної терапії середнього ступеня тяжкості й тяжкої астми.

Запропонована в останні роки стратегія SMART, згідно з якою допускається застосування комбінації будесонід + формотерол в одному інгаляторі як для регулярної базисної терапії, так і у якості швидкодіючої симптоматичної терапії за потребою, знайшла своє продовження в рекомендаціях GINA 2014 р. Доведено, що у пацієнтів із додатковими факторами ризику терапія SMART достовірно зменшує частоту загострень і забезпечує такий самий рівень контролю астми при застосуванні відносно низьких доз ІКС, як

по веденню хворих на бронхіальну астму

і при застосуванні звичайної стратегії – фіксованих комбінацій ІКС із β_2 -агоністами тривалої дії та бронхолітиками короткої дії за потребою. Посилення протизапальної терапії за допомогою стратегії SMART на найбільш ранніх етапах розвитку загострення дозволяє запобігти його подальшому розвитку. Наразі режим SMART передбачає застосування низькодозових комбінацій будесонід + формотерол: 80/4,5 і 160/4,5 мкг. У світі зареєстрована і застосовується комбінація беклометазон + формотерол, але на нашому ринку її поки що немає.

У новій редакції GINA більш чітко окреслено циклічний підхід до ведення хворих на астму, який передбачає попередження гіпердіагностики та своєчасну корекцію терапії на основі регулярної переоцінки ступеня тяжкості захворювання (рис. 2).



Рис. 2. Цикл ведення хворих на астму, який базується на регулярному контролі ступеня тяжкості та ефективності лікування

Тяжка астма: нові рекомендації та засоби для досягнення контролю

Цього року було опубліковано новий міжнародний документ з ведення тяжкої бронхіальної астми, розроблений ERS спільно з ATS. Запропоновано алгоритми виділення справді тяжкої астми, яка погано піддається лікуванню, її диференційної діагностики з іншими станами зі схожими проявами, які можуть маскуватися під тяжку астму, нові критерії визначення ступеня контролю тяжкої астми, підходи до лікування.

Важливо пам'ятати, що поняття тяжкості астми є динамічним, оскільки тяжкість може змінюватися з часом. Тяжка астма є особливою проблемою як для лікарів, так і для пацієнтів, членів їхніх сімей, суспільства в цілому. Саме це захворювання асоціюється з високим ризиком тяжких, загрозливих для життя загострень, застосуванням інвазивної вентиляції, високою смертністю. Витрати на лікування тяжкої астми є набагато більшими від витрат на базисну терапію й лікування загострень.

Алгоритм визначення пацієнтів із тяжкою для досягнення контролю астмою передбачає:

- 1) підтвердження у них діагнозу астми (у світі гіпердіагностика неконтрольованої астми становить 12-30%);
- 2) оцінку факторів, що обтяжують перебіг астми й ускладнюють досягнення її контролю;
- 3) встановлення, по можливості, фенотипу тяжкої астми у пацієнта з наступним персоналізованим підходом до терапії, з урахуванням його клінічних, патологічних особливостей.

Досягти контрольованого перебігу астми наявним на сьогодні арсеналом медикаментозних засобів можливо у більшості пацієнтів.

У частини з них досягти контролю можна лише за допомогою застосування досить агресивної протиастматичної терапії 4-5-го ступенів або збільшення дози оральних кортикостероїдів у порівнянні з попереднім роком на 50%. Однак у 5-10% хворих, незважаючи на таку адекватно призначену терапію, добре володіння технікою інгаляції, високу прихильність до лікування, повноцінну терапію супутньої патології, контроль основного захворювання не досягається. У таких випадках ми маємо говорити про тяжку астму або тяжку для терапії астму. До розряду тяжкої може перейти й контрольована астма за умови спроби зменшення дози кортикостероїдів (при переході з високих доз інгаляційних кортикостероїдів або зниженні дози оральних) або відміни рекомбінантних антитіл (наприклад, анти-IgE).

У низці випадків тяжкий перебіг астми та особливості відповіді на терапію зумовлені особливостями організму, які сформовані в результаті взаємодії між його генетичною складовою і впливом навколишнього середовища, так званим фенотипом. Фенотипування об'єднує біологічні та клінічні особливості, починаючи від молекулярних, клітинних, морфологічних і функціональних до пацієнт-орієнтованих (комплаєнс хворого, володіння технікою інгаляції тощо) характеристик із метою покращення ефективності терапії. На сьогодні немає загальноприйнятого визначення конкретних фенотипів астми. У той же час ідентифіковано певні характеристики деяких фенотипів, вплив на які може сприяти цільовому та більш ефективному лікуванню.

Мета лікування тяжкої астми – мінімізувати загострення й потребу в зверненні за невідкладною допомогою на тлі досягнення найкращого, можливого для пацієнта, рівня контролю над симптомами. Тому високі дози інгаляційних кортикостероїдів залишаються основними в лікуванні тяжкої бронхіальної астми.

Близько 30% хворих на тяжку астму для поліпшення контролю над симптомами призначають системні кортикостероїди додатково до інгаляційних. У разі тривалого призначення системних кортикостероїдів слід пам'ятати про їх побічні ефекти та вживати профілактичні заходи.

Холінолітик тривалої дії тіотропію бромід поки ще не введений до рекомендацій GINA, однак його рекомендовано новим спільним документом ERS і ATS для лікування тяжкої астми. Доведено, що у дорослих пацієнтів із відсутністю контролю астми за прийому середніх або високих доз ІКС із β_2 -агоністами тривалої дії або без них приєднання до терапії тіотропію може:

- покращити бронхіальну прохідність;
- знизити гіперінфляцію легень;
- зменшити потребу в швидкодійних препаратах;
- знизити ризик загострень.

У вітчизняних клінічних протоколах ми вже рекомендували тіотропію бромід для лікування хворих із поєднаною патологією астми та ХОЗЛ (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 128) і надалі радимо його застосовувати в наших методичних рекомендаціях і довідниках.

У разі тяжкого перебігу астми потрібно ретельно контролювати прийом швидкодіючих β_2 -агоністів для запобігання їх передозування, особливо у пацієнтів із вираженими побічними ефектами (тремором і серцебиттям), супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. У таких хворих для полегшення симптомів астми, а також для лікування загострень можливо розглянути питання про призначення комбінації β_2 -агоніст короткої дії + холінолітик короткої дії.



Ю.І. Фещенко

У пацієнтів із тяжкою астмою, яка не контролюється стандартною терапією, на 5-му ступені захворювання, як правило, додатково призначають оральні кортикостероїди. Однак для хворих на тяжку атопічну IgE-залежну астму існує високоефективний засіб – рекомбінантні людські анти-IgE антитіла (омалізумаб). Цей препарат показаний пацієнтам із низьким ОФВ₁, за наявності частих загострень, позитивних результатів шкірних прік-тестів, підвищеного вмісту IgE; він може покращити контроль захворювання без призначення преднізолону. Про ефективність препарату свідчить зміна клінічної картини після проведеного упродовж 4 міс лікування. За позитивної динаміки пацієнт визначається як респондент, якому показано подальше лікування за цією схемою. Якщо через 16 тиж відповіді немає, слід розглядати інші варіанти лікування. У респондентів додавання до базисної терапії анти-IgE антитіл дозволяє досягти контролю астми, значно зменшити кількість загострень, знизити дозу, а в низці випадків узагалі відмовитися від системних кортикостероїдів.

Розглядається питання про призначення гуманізованих моноклональних антитіл для блокади інтерлейкіну-5, інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-13 у хворих на тяжку астму з еозинофільним характером запалення на тлі прийому оральних кортикостероїдів. Досліджуються нові біологічні препарати: антиінтерлейкін-17 та антиінтерлейкін-9. Отримані на сьогодні результати багатоцентрових клінічних випробувань демонструють ефективність цих лікарських засобів щодо зниження ризику загострень і зменшення використання системних кортикостероїдів, зниження рівня еозинофілії в крові та мокротинні, покращення функції легень та якості життя.

Перехресний синдром астма/ХОЗЛ – нова проблема пульмонології

У значній кількості пацієнтів, особливо з тяжким перебігом захворювання, одночасно спостерігаються симптоми, які характерні як для астми, так і для ХОЗЛ. Часто диференціальна діагностика цих бронхообструктивних захворювань викликає труднощі, особливо у курців і осіб літнього віку.

Спеціалісти GINA і GOLD на підставі детального аналізу наукової літератури та існуючих національних рекомендацій в окремих країнах запропонували спільний проект документа з діагностики астми, ХОЗЛ і перехресного синдрому астма/ХОЗЛ. Цей документ є дуже актуальним, оскільки практикуючі лікарі вже сьогодні часто стикаються з цією проблемою, отже існує потреба в систематизації знань і конкретних алгоритмів диференційної діагностики з урахуванням можливості діагнозу перехресного синдрому астма/ХОЗЛ.