



Л.Д. Тодоріко<sup>1</sup>, В.І. Петренко<sup>2</sup>, М.М. Островський<sup>3</sup>,  
О.С. Шевченко<sup>4</sup>, І.О. Сем'янів<sup>1</sup>, І.Я. Макоїда<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>3</sup> Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>4</sup> Харківський національний медичний університет

# Бронхіальна астма — нова парадигма у клінічних рекомендаціях GINA

## Частина 1

**Мета роботи** — оцінити ситуацію щодо поширеності та захворюваності на бронхіальну астму (БА) та проаналізувати перспективи щодо встановлення контролю над недугою з урахуванням нових клінічних рекомендацій GINA-2019.

**Матеріали та методи.** Використано доступ до різноманітних повнотекстових і реферативних баз даних.

**Результати та обговорення.** В Україні, за даними офіційної статистики за 2017 р., поширеність БА становила 501,9 хворих на 100 тис. дорослого населення, що, зі свого боку, становить лише 0,3% від загальної кількості населення і суперечить реальній світовій статистиці. За оцінками фахівців, реальний показник поширеності БА в Україні може досягати 7–8%. За останні роки поширеність БА серед дорослого населення значно зросла — майже на 44,2% порівняно з 1991 р. Статистичні дані вказують на зростання захворюваності БА в Україні в 1,6 разу за останніх чотири роки (з 22,2 хворих на 10 тис. населення у 2014 р. до 35,4 хворих на 100 тис. населення у 2017 р.).

Нові рекомендації GINA ґрунтуються на базисній терапії, що містить інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), з метою зниження ризику серйозних загострень і досягнення контролю симптомів. При легкій БА GINA рекомендує, за потреби, використовувати низькі дози формотеролу. Якщо формотерол недоступний, як альтернативу можна використовувати низькі дози ІГКС разом з короткодійними β-адреноміметиками.

**Висновки.** Найближчим часом, за результатами прогностичного лінійного аналізу, у світі очікується зростання захворюваності на БА через постійну наявність факторів ризику, що провокують розвиток хвороби, а також через стрімке зростання алергізації населення. Застосування фіксованих чи вільних комбінацій ІГКС/ТДБАМ є пріоритетною стратегією у пацієнтів, у яких не вдається досягти контролю над захворюванням за використання низьких/середніх доз ІГКС.

### Ключові слова

Бронхіальна астма, лікування, епідеміологія, бронхолітики, формотерол, інгаляційні глюкокортикостероїди.

Упродовж багатьох років бронхіальна астма (БА) як рецидивуюче хронічне захворювання залишається проблемним питанням щодо встановлення контролю над захворюванням для галузі респіраторної медицини України [1, 2].

За останні роки поширеність БА серед дорослого населення значно зросла — майже на 44,2% порівняно з 1991 р. Проте є припущення, що дані офіційної статистики не відображають дійсну картину поширеності БА в Україні та свідчать

про значний рівень її гіподіагностики. Підтвердженням цього служить загальна захворюваність на БА в Україні, яка за офіційною статистикою перебуває на рівні 0,48%, тоді як Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) повідомляє про середню поширеність у світі на рівні майже 5%, тобто на цілий порядок вище. За даними одного з міжнародних досліджень, поширеність визначеної лікарем БА в Україні була майже в 6 разів нижчою порівняно зі світовими показниками (1,25%) та нижчою за результатами скринінг-опитування, яке дало змогу виявити 7,5% хворих на цю недугу [1, 7, 9].

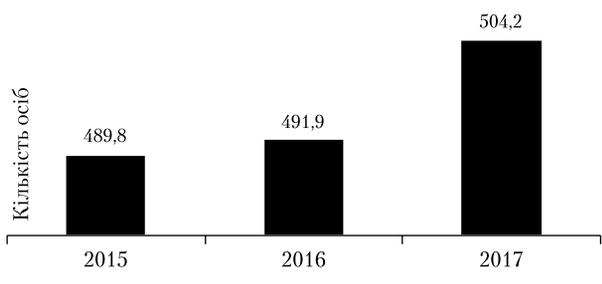


Рис. 1. Поширеність БА в Україні за офіційними статистичними даними (на 100 тис. населення)

За даними офіційної статистики, наведеної у звіті ВООЗ (2019), поширеність БА у світі становить 3–14%, тоді як рівень визначеності діагнозу серед дорослого населення — на межі 4,5%. Водночас поширеність БА за наявності свистячого дихання, основного клінічного маркера захворювання, була майже вдвічі вищою [7].

З одного боку, це пояснюється недосконалістю медичної статистичної звітності, з іншого — невисокою настороженістю лікарів загальної практики — сімейної медицини щодо цього захворювання та їх неналежною поінформованістю про діагностичні критерії БА, недостатністю знань щодо диференційної діагностики БА та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Варто зауважити, що гіподіагностика БА є частиною загальної проблеми нарівні з гіпердіагностикою. Показано, що у 10–15% пацієнтів з так званним симптомом «диспноє» діагноз «бронхіальна астма» надалі не підтверджується [12]. Оприлюднене нещодавно дослідження нідерландських вчених стверджує, що відсутність визначеності в діагнозі БА в 54% випадків призводить до гіпо-, а в 34% — до гіпердіагностики [13, 26]. Лікарі на рівні первинної медичної допомоги не завжди у змозі однозначно визначити діагноз БА, якщо вони орієнтуються лише на респіраторні симптоми і послуговуються тільки фізикальними методами. Слід доповнити обстеження неодноразовою спірометрією. Крім того, відсутність деталізованих діагностичних критеріїв часто призводить до встановлення помилкового діагнозу та, що гірше, — подальшої необґрунтованої терапії [8, 15, 23].

**Мета роботи** — з допомогою систематизованого огляду доступних наукових джерел оцінити ситуацію щодо епідеміології, поширеності та захворюваності на БА й аналіз перспектив щодо встановлення контролю над недугою з позицій нових рекомендацій GINA.

## Матеріали та методи

Використано тестовий доступ до таких повнотекстових і реферативних баз даних: єдиний

інформаційний базовий пакет EBSCO; найбільша в світі єдина реферативна база даних і наукометрична платформа Scopus; вільно доступна пошукова система Google Scholar; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna Med Plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; реферативна наукометрична база даних наукових публікацій проекту Web of Knowledge компанії Thomson Reuters — Web of Science Core Collection WoS (CC); SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); AHCI (Artand Humanities CitationIndex).

## Результати та обговорення

Бронхіальна астма залишається проблемою світового виміру — понад 235 млн осіб у світі страждають на цю недугу, з них щороку помирають майже 250 тис. [1, 2, 7]. Позитивним є те, що показник лікарняної летальності від БА знизився на 44,5%, хоча від інших обструктивних хвороб легень зріс на 39,7%. Середня тривалість лікування хворого на БА в стаціонарі за 2012–2016 рр. знизилася на 10,2%, при інших обструктивних хворобах легень — на 7,6%. Захворюваність на БА у 2016 р. зменшилася на 4,9%, або з 24,7 до 23,5 на 100 тис. населення [8]. За останніх 5 років смертність від БА зменшилася на 55,6% (з 0,9 до 0,4 на 100 тис. населення), а від хронічних хвороб нижніх дихальних шляхів — на 38,9% (з 34,5 до 21,1 на 100 тис. населення). Однак, за даними ВООЗ, кількість пацієнтів, хворих на БА, у світі продовжує стрімко зростати, і до 2025 р. прогнозують збільшення кількості хворих на 100 млн осіб [9, 23].

В Україні, за даними офіційної статистики за 2017 р., поширеність БА становила 501,9 хворих на 100 тис. дорослого населення, що, зі свого боку, становить лише 0,3% від загальної кількості населення і суперечить реальній світовій статистиці. За оцінками фахівців, реальний показник поширеності БА в Україні може досягати 7–8%. Ці дані приблизні і нечисленні, що вимагає проведення більш масштабних епідеміологічних досліджень поширеності БА в країні [2, 3].

Статистичні дані, наведені в офіційно оприлюднених джерелах, вказують на зростання захворюваності на БА в Україні в 1,6 разу за останніх три роки (з 22,2 хворих на 10 тис. населення у 2015 р. до 35,4 хворих на 100 тис. населення у 2017 р.) (рис. 1) [2].

Попри досягнуті успіхи у фармакотерапії та діагностиці БА, щорічно у світі від астми помирають близько 180 тис. осіб. Аналіз показника смертності від БА в Україні порівняно з іншими захворюваннями органів дихання наведено за офіційно оприлюдненими статистичними даними на рис. 2.

Велике ретроспективне дослідження, проведене у Великобританії у 2012–2013 рр., продемонструвало, що зі 195 випадків смерті від БА у 89 (46%) випадках смерті можна було запобігти [5, 30]. Основними причинами смерті за даними цього дослідження є:

- неконтрольована БА (у 79% померлих від БА);
- відсутність медичної допомоги під час фатального нападу (у 45% померлих);
- надмірне призначення бронходилататорів короткої дії;
- недостатні призначення та об'єм базисної терапії.

Крім того, дослідження виявило недостатній рівень знань про БА серед медичних працівників, погану поінформованість пацієнтів про можливі ризики захворювання, правильний підхід до лікування і симптоми небезпеки.

Усуненню зазначених вище проблем та недоліків сприяє експертне середовище глобальної ініціативи з астми (Global Initiative on Asthma, GINA) [7, 8]. Щорічні звіти GINA — це не настанови до дії, а інтегрована на основі доказів стратегія, орієнтована на практичне застосування у клінічній практиці. Рекомендації формують не як відповіді на окремі питання, а як частину інтегрованої стратегії стосовно тактики ведення пацієнта з БА у цілому. Цілі GINA — запобігання смерті, зниження кількості епізодів загострення астми, а також поліпшення контролю симптомів. В основі рекомендованих GINA новацій лежить сучасне розуміння патогенезу захворювання, урахування моделей поведінки людини (медичних працівників та пацієнтів/доглядачів), інтенсивне впровадження рекомендацій у клінічну практику, оцінка ситуації щодо глобальної різниці ситуації з БА у різних популяціях за рахунок відмінностей моделей систем охорони здоров'я та наявності доступу до необхідних ліків [9].

За останніми рекомендаціями GINA (2017, 2018) БА — це гетерогенне захворювання, яке характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Визначається наявністю в анамнезі респіраторних симптомів, таких як: задишка, утруднене дихання, відчуття скутості в грудях, кашель, які змінюються в часі і за своєю інтенсивністю та пов'язані з варіабельним обмеженням експіраторного потоку [7, 8].

Нові рекомендації щодо лікування БА, пропонувані експертним середовищем глобальної ініціативи з астми за підсумками 2019 р., відрізняються від загальноприйнятої на сьогодні клінічної практики, роками застосовуваної в пульмонології.

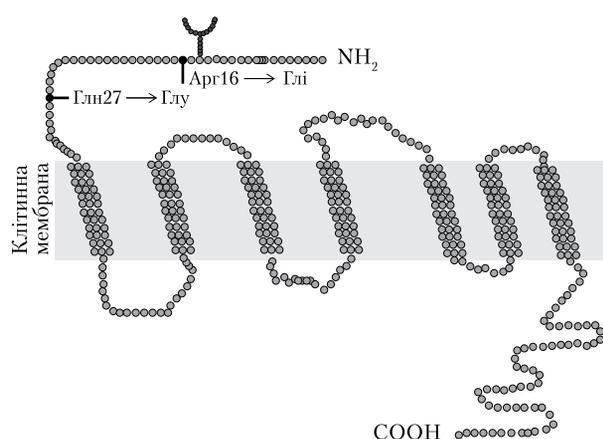
Основна рекомендація, озвучена Х. Реддел (голова наукового комітету GINA, MBBS, PhD,



Рис. 2. Показники смертності від найпоширеніших хронічних захворювань органів дихання та БА за офіційними статистичними даними (2019), на 100 тис. населення

Інститут медичних досліджень Вулкок, Сідней, Австралія) на щорічному засіданні експертної ради GINA, — з міркувань безпеки, у першу чергу, не призначати монотерапію препаратами швидкої дії, зокрема короткодійними β-адреноміметиками (КДБАМ), для швидкого полегшення симптомів астми, які ось уже впродовж 50 останніх років були першою лінією лікування БА [7]. Досі для профілактики симптомів легкої БА рекомендували щоденне застосування низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) (разом з β-адреноміметиками (β-АМ) за потреби [4, 31]. Х. Реддел пояснила, що незначна кількість пацієнтів з легкою формою БА щоденно дотримуються режиму лікування. «Щоденне застосування низької дози ІГКС є ефективним і скорочує кількість госпіталізацій на третину, а кількість летальних випадків — удвічі», — сказала Х. Реддел, виступаючи перед повною залогою на Міжнародному конгресі ЄРТ (European Respiratory Society) у 2019 р. Однак «ступінь дотримання схеми лікування становить усього лише близько 25–35%, а в Австралії цей показник є ще нижчим. Пацієнти надають перевагу використанню ліків за потреби замість того, щоб застосовувати підтримувальну терапію для профілактики», — сказала вона. «Вони думають: я контролюю своє захворювання, але ми знаємо, що це збільшує ризик смерті. Зміни, внесені GINA в 2019 р., не є поспішними», — завірила вона аудиторію, пояснивши, що в їхній основі лежить довга історія попереджень, як вказано в резюме змін [30].

Означені вище пропозиції ґрунтуються на оприлюдненні даних мультицентрових досліджень, які засвідчили, що монотерапія КДБАМ може завдати більше шкоди, ніж користі, на підставі аналізу зростання показника смертності від

Рис. 3. Структура  $\beta_2$ -АР людини

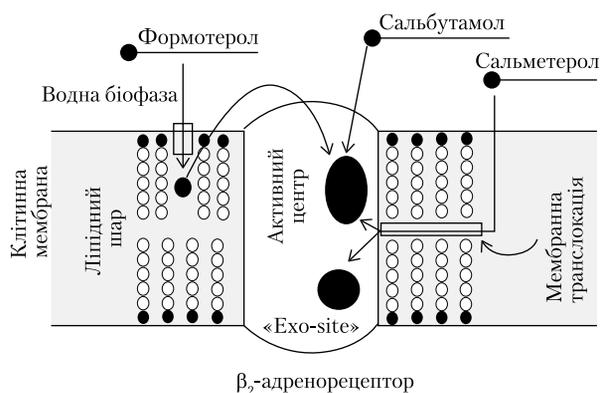
захворювання на тлі приймання ізопреналіну та фенотеролу у 1970-х і 1980-х роках. Дослідження 1994 р. показало, що ризик смерті від БА різко зростає, коли пацієнт використовує 1,4 балончика (кожен з яких містить 20 000 мкг) короткодійного  $\beta$ -АМ на місяць [31].

Дослідження 2001 р. показало, що застосування бронходилататорів через небулайзер або пероральних глюкокортикостероїдів (ГКС) статистично значуще частіше призводить до смерті від БА. Фактично у крові померлих пацієнтів концентрація салбутамолу у 2,5 разу перевищувала концентрацію препарату в крові осіб контрольної групи. У 2014 р. GINA почала закликати до обережності, заявивши, що лікування КДБАМ повинно обмежуватися в пацієнтів з БА, у яких вияви симптомів спостерігаються не частіше ніж двічі на місяць, немає факторів ризику загострення, але відмітили, що є необхідними додаткові дослідження [3, 28].

В основі формування низки небажаних побічних явищ у разі застосування КДБАМ лежать особливості фармакокінетики і взаємодії препарату з відповідним рецептором.  $\beta_2$ -адренорецептор ( $\beta_2$ -АР) розміщується всередині цитоплазматичної мембрани (рис. 3). Він містить 7 трансмембранних петель, активний центр і додаткове місце зв'язку, розташоване на деякій відстані від активного центру. Активний центр рецептора, з яким взаємодіють  $\beta_2$ -агоністи для досягнення біологічних ефектів, розміщений приблизно на одній третині відстані до середини рецептора [10].

Робота «кальцієвого насоса» гладких міоцитів бронхів залежить від концентрації двох внутрішньоклітинних нуклеотидів, що діють антагоністично:

- циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) — стимулює зворотне надходження іонів кальцію з міофібрил у саркоплазматичний ретикулум,

Рис. 4. Механізм взаємодії  $\beta_2$ -АМ з  $\beta_2$ -АР

унаслідок чого гальмується утворення комплексу актин — міозин і формується розслаблення міоцитів бронхів (бронходилатація);

- циклічного гуанілмонофосфату (цГМФ) — гальмує роботу «кальцієвого насоса» і повернення іонів кальцію з міофібрил до саркоплазматичного ретикулуму, при цьому зростає надходження кальцію до актину та міозину з формуванням комплексу, який сприяє скороченню міоцитів бронхів та бронхоспазму (бронхоконстрикція).

Співвідношення цАМФ та цГМФ регулюється нейромедіаторами (нейротрансмітерами) вегетативної нервової системи, активністю відповідних рецепторів на мембрані гладких міоцитів бронхів [28].

Приєднання молекули агоніста до  $\beta_2$ -АР спричинює (рис. 4):

- зміну його конформації з активацією аденілатциклази (АЦ), яка утворює комплекс з Gs-протеїном, що сприяє синтезу і збільшенню вмісту цАМФ;
- цАМФ активує специфічну кіназу (протеїнкіназа А), яка стимулює процес транскрипції ДНК і фосфорилує деякі внутрішньоклітинні білки;
- у результаті цього знижується внутрішньоклітинна концентрація кальцію (відбувається активне його перекачування з клітини в позаклітинний простір), гальмується гідроліз фосфоінозитиду, гальмуються кінази легких ланцюгів міозину, «відкриваються» великі кальційактивовані калієві канали, які зумовлюють реполяризацію (розслаблення) гладком'язових клітин і секвестрацію кальцію в позаклітинний простір;
- $\beta_2$ -агоністи можуть зв'язуватися з калієвими каналами і безпосередньо зумовлювати релаксацію гладком'язових клітин незалежно від

підвищення внутрішньоклітинної концентрації цАМФ. Зростання вмісту цАМФ сприяє переходу рецептора в неактивний стан.

Часте регулярне вживання інгаляційних  $\beta_2$ -агоністів може призвести до розвитку толерантності до них через зменшення чутливості рецепторів унаслідок формування явища десенситизації. Десенситизація  $\beta_2$ -АР призводить до зниження ефективності  $\beta_2$ -АМ і змушує хворих збільшувати дозу і частоту використання  $\beta_2$ -АМ. Це є основною причиною виникнення небажаних ефектів і зниження ефективності лікування цими препаратами. Застосування неселективних агоністів в умовах розвитку десенситизації і рефрактерності  $\beta_2$ -АР на тлі передозування селективних  $\beta_2$ -агоністів може призвести до «синдрому рикшету» — різкого погіршення бронхіальної прохідності внаслідок стимуляції  $\beta$ -АР. Селективні  $\beta_2$ -АМ здатні спричинювати запирання — погіршення відходження та відкашлювання мокротиння через розширення судин підслизового шару бронхів і порушення їхньої дренажної функції. «Синдром запирання» не є серйозною проблемою і ліквідується малими дозами  $\alpha$ - і  $\beta$ -АС, які володіють судинозвужувальною дією [31].

Підсумки проведених у 2018 р. досліджень показали зниження частоти тяжких загострень БА на 64 % у разі використання комбінації ГКС будесоніду з формотеролом порівняно з тербуталіном, КДБАМ [6, 21], а застосування комбінації будесоніду з формотеролом за потреби не поступалося підтримувальній терапії будесонідом у пацієнтів з тяжкими загостреннями [22]. З тих пір ще в кількох дослідженнях було показано, що використання комбінації ГКС і формотеролу за потреби ефективно полегшує симптоми. У квітні було оприлюднено дані аналізу, отримані від 7000 пацієнтів, що лягли в основу змін для оновлення рекомендацій щодо ведення випадку БА. Ці рекомендації дадуть змогу знизити надмірне використання препаратів для полегшення симптомів і недостатнє застосування засобів для профілактики нападів. Це підтверджено нещодавно оприлюдненими дослідженнями, проведеними в Новій Зеландії, які показали, що застосування комбінації будесоніду з формотеролом за потреби є кращим, аніж підтримувальна терапія низькими дозами будесоніду плюс застосування інгалятора для полегшення симптомів (за потреби) [29, 34] і підтримує нові рекомендації.

Чому саме формотерол як базисний бронхолітик? Оскільки формотерол — повний агоніст  $\beta_2$ -рецепторів, він взаємодіє з відносно меншою кількістю рецепторів, але стимулює їх повністю. Повторне застосування призводить до більшого

покриття і до підсилення терапевтичної активності за високого рівня безпеки. Висока терапевтична широта препарату (від 12 до 72 мкг на добу) забезпечує гнучкість дозування.

Формотерол («Зафірон») є гідро- та ліпофільною сполукою, він має особливості взаємодії з  $\beta_2$ -рецептором, які забезпечують як швидку, так і тривалу бронхолітичну дію [4, 33]. Тому «Зафірон» можна застосувати і як препарат невідкладної допомоги, оскільки він є помірним ліпофільним лікарським засобом, що забезпечує швидку взаємодію з рецептором і швидкий початок дії. З іншого боку, цей препарат проникає у внутрішній (ліпофільний) шар цитоплазматичної мембрани, де створює депо, звідки він поступово дифундує в позаклітинне середовище і повторно взаємодіє з активною ділянкою  $\beta$ -рецептора, одночасно зв'язуючись з  $\beta_2$ -АР і ліпідами, що зумовлює швидкість настання ефекту та збільшення тривалості дії до 12 год. Формотерол («Зафірон») застосовують у двох клінічних формах: дозований аерозоль — 12–24 мкг, 1–2 вдихи 2 рази на добу та таблетки по 20, 40, 80 мкг 1–2 рази на добу. Тривалість бронходилатувальної дії — до 8–10 год, у деяких пацієнтів — до 12 год. Завдяки наявності в його структурі піридинового ядра препарат має тривалу дію в разі не тільки перорального застосування, а й інгаляційного. Доведено, що формотерол («Зафірон») упродовж 12 год після приймання виявляє не менший бронходилатувальний ефект, аніж салбутамол на піку своєї дії. Препарат абсорбується в середньому на 60 %, зв'язується з білками на 65 %, інтенсивно метаболізується в печінці з утворенням глюкуронідів. Елімінується формотерол («Зафірон») із сечею та калом до 94 % від уведеної дози, переважно у вигляді метаболітів, кількість незміненого препарату не перевищує 7–14 %. Кумуляція не спостерігається. Пролонгований ефект препарату практично повністю зберігається і за інгаляційного застосування [20, 22, 27].

Отже, основні зміни в лікуванні БА, запропоновані в новому перегляді GINA-2019 [7], можна сформулювати у вигляді таких тез:

- при БА застосування бронходилатативної монотерапії не рекомендовано;
- фіксована комбінація ГКС з формотеролом («Зафіроном») у низьких добових дозах, що застосовують тільки за потреби, має перевагу, починаючи з першої сходінки ескалатора лікування при БА;
- запропоноване симптоматичне або базисне лікування має в основі застосування ГКС;
- за відсутності контролю приймання ГКС підвищення дози запропоновано як одну з пот-

рйних комбінацій препаратів для базисної терапії і тривалої дії  $\beta_2$ -агоністів;

– на першій сходинці лікування БА перевагу надають інгаляційній формі кортикостероїдів у комбінації з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії. Ця опція достовірно має перевагу порівняно з біологічною терапією [19].

Отже, у рекомендаціях ідеться про те, що «GINA рекомендує всім дорослим і підліткам, що страждають на БА, отримувати базисну терапію, що містить ІГКС, з метою зниження ризику серйозних загострень і досягнення контролю симптомів». При легкій БА GINA рекомендує, за потреби, використовувати низькі дози формотеролу («Зафірон»). Якщо формотерол («Зафірон») недоступний, як альтернативу можна використовувати низькі дози ІГКС разом з КДБАМ [25, 32].

Передумовами появи змін у GINA-2019 є оцінка ризиків «легкої» астми [6, 16, 20]:

- пацієнти з явно легкою астмою мають ризик розвитку серйозних побічних подій. Парадокс полягає в тому, що короткодійний  $\beta$ -АМ може врятувати життя, але в разі передозування може призвести до фатального наслідку;
- 30–37% дорослих мають епізоди гострої астми;
- 16% пацієнтів зі смертельною астмою;
- 15–20% дорослих людей помирають від астми;
- тригери загострення БА мінливі та мультиваріабельні (віруси, пилок, полутанти забрудненого повітря, реагенти сучасних технологій тощо, погана прихильність);
- інгаляційна терапія КДБАМ вже протягом 50 років є першою лінією лікування астми. Це датовано епохою, коли астму вважали хворобою бронхоконстрикції;
- задоволеність пацієнтів під час лікування КДБАМ пояснюють швидким полегшенням симптомів, важливістю адреноміметиків для лікування загострень у лікарні та низькою вартістю;
- пацієнти зазвичай вважають, що «полегшення дихання — це контроль над моєю астмою», тому вони часто не бачать потреби в додатковому лікуванні необхідними препаратами базисної терапії. Що входить у програму контролю астми: визначення вихідного рівня

контролю (контроль симптомів), оцінка майбутніх ризиків;

- регулярне або часте використання КДБАМ пов'язане з несприятливими наслідками через зниження регуляції  $\beta$ -рецепторів, зниження бронхозахисту, гіперреакції відміни, зниження реакції бронхолітиків [11, 18];
- підвищена алергійна реакція та посилення еозинофільного запалення дихальних шляхів [17, 24] (Aldridge, AJRCCM 2000);
- ширше використання КДБАМ пов'язане з несприятливими клінічними результатами;
- використання  $\geq 3$  дозованих інгаляторів на рік (у середньому 1,7 застосування на день) пов'язане з більшим ризиком госпіталізації у відділення екстреної допомоги (Stanford, AAAI 2012); а  $\geq 12$  дозованих інгаляторів на рік пов'язано з більшим ризиком смерті [31].

## Висновки

1. Попри національні та міжнародні рекомендації з контролю БА, упровадження сучасних ефективних лікарських препаратів, БА залишається невиліковним і складно контрольованим захворюванням.

2. БА через формування системних ефектів стає основною причиною ускладнень, що сприяють зростанню смертності у світі; чимало людей страждають на це захворювання впродовж багатьох років і помирають передчасно від власне самого захворювання або його ускладнень.

3. Найближчим часом, за результатами прогностичного лінійного аналізу, у світі очікують зростання захворюваності на БА через постійну наявність факторів ризику, що провокують розвиток хвороби, а також через стрімке зростання алергізації населення.

4. Перегляд настанов GINA-2019 рекомендує при легкій БА, за потреби, використовувати низькі дози формотеролу. Якщо формотерол недоступний, як альтернативу можна використовувати низькі дози ІГКС разом з КДБАМ. Застосування фіксованих чи вільних комбінацій ІГКС/ТДБАМ є пріоритетною стратегією в пацієнтів, у яких не вдається досягти контролю над захворюванням у разі використання низьких/середніх доз ІГКС.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, М.М. Островський; збір матеріалу — І.Я. Макоїда, І.О. Сем'янів; обробка матеріалу — Л.Д. Тодоріко, О.С. Шевченко; написання тексту — Л.Д. Тодоріко; статистичне опрацювання даних — І.О. Сем'янів; редагування тексту — В.І. Петренко, Л.Д. Тодоріко, М.М. Островський.

## Список літератури

1. Гузій О.В. Бронхообструктивні захворювання: нові клінічні настанови та позиція МОЗ України // Укр. мед. часопис.— IX/X 2019.— № 5 (2) (133). <https://www.umj.com.ua/article/163544/bronhoobstruktivni-zahvoryuvannya-noviklinichni-nastanovi-ta-pozitsiya-moz-ukrayini>.
2. Порівняльні дані про хвороби органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2011–2018 рр.— К., 2019. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2018.pdf>.
3. Толох О.С., Рудницька Н.Д., Чуловська У.Б. Гетерогенність бронхіальної астми та вибір терапевтичної тактики // Кліні. імунол. Алергол. Інфектол.— 2015.— № 7 (86).— С. 17–25. <https://kiai.com.ua/ua-issue-article-1168/Geterogennist-bronhialnoyi-astmi-ta-vibir-terapevtichnoyi-taktiki>.
4. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al. As-needed budesonide formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma // *N. Engl. J. Med.*— 2018.— Vol. 378.— P. 877–887. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1715275>.
5. Clark V.L., Gibson P.G., Genn G. et al. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis // *Respirology.*— 2017.— Vol. 22.— P. 1262–1275. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28776330>.
6. El Baou C., Di Santostefano R.L., Alfonso-Cristancho R. et al. Effect of inhaled corticosteroid particle size on asthma efficacy and safety outcomes: a systematic literature review and metaanalysis // *BMC Pulm. Med.*— 2017.— Vol. 17.— P. 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28173781>.
7. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management.— Apr 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2018. <https://pdfs.semanticscholar.org/90db/8369fd65bb20353452a5c152b28312426779.pdf>.
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2017. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2017/02/wmsGINA-2017-main-report-final\\_V2.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2017/02/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf).
10. Hancox R.J., Cowan J.O., Flannery E.M. et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment // *Respir. Med.*— 2000.— Vol. 94.— P. 767–771. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10955752>.
11. Hsu J., Chen J., Mirabelli M.C. Asthma Morbidity, Comorbidities, and Modifiable Factors Among Older Adults // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*— 2018.— Vol. 6.— P. 236–243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756082>.
12. Inoue H., Nagase T., Morita S. et al. Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*— 2017.— Vol. 12.— P. 1803–1810. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694693>.
13. Israel E., Reddel H.K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults // *N. Engl. J. Med.*— 2017.— Vol. 377.— P. 965–976. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1608969>.
14. Jorup C., Lythgoe D., Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma // *Eur. Respir. J.*— 2018.— Vol. 51 (1).— P. 1701688. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29301922>.
15. Kew K.M., Carr R., Crossingham I. Lay-led and peer support interventions for adolescents with asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2017.— Vol. 4.— P. Cd012331. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421600>.
16. Ledford D., Busse W., Trzaskoma B. et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2017.— Vol. 140.— P. 162–169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27826098>.
17. Loymans R.J., Honkoop P.J., Termeer E.H. et al. Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: development and external validation of a multivariable prediction model // *Thorax.*— 2016.— Vol. 71.— P. 838–846. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044486>.
18. Mazenq J., Dubus J.C., Gaudart J. et al. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach // *Respir. Med.*— 2017.— Vol. 132.— P. 1–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29229079>.
19. McKeever T., Mortimer K., Wilson A. et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations // *N. Engl. J. Med.*— 2018.— Vol. 378.— P. 902–910. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714257>.
20. Normansell R., Kew K.M., Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2017.— Vol. 4.— Cd012226. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28417456>.
21. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma // *N. Engl. J. Med.*— 2018.— Vol. 378.— P. 1865–1876. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1715274>.
22. Peters S.P., Bleecker E.R., Canonica G.W. et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone // *N. Engl. J. Med.*— 2016.— Vol. 375.— P. 850–860. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1511190>.
23. Reddel H.K., Ampon R.D., Sawyer S.M., Peters M.J. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey // *BMJ Open.*— 2017.— Vol. 7.— P. e016688. <https://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e016688>.
24. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study // *Lancet.*— 2017.— Vol. 389.— P. 157–166. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27912982>.
25. Rogers L., Sugar E.A., Blake K. et al. Step-Down Therapy for Asthma Well Controlled on Inhaled Corticosteroid and Long-Acting Beta-Agonist: A Randomized Clinical Trial // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*— 2018.— Vol. 6.— P. 633–643. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28974349>.
26. Scheltema N.M., Nibbelke E.E., Pouw J. et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial // *Lancet Respir. Med.*— 2018.— Vol. 6.— P. 257–264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29500030>.
27. Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E. et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis // *JAMA.*— 2018.— Vol. 319.— P. 1485–1496. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29554195>.
28. Stanford R.H., Shah M.B., D'Souza A.O. et al. Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 2012.— Vol. 109.— P. 403–407. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23176877>.
29. Stempel D.A., Raphiou I.H., Kral K.M. et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone // *N. Engl. J. Med.*— 2016.— Vol. 374.— P. 1822–1830. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1511049>.
30. Suissa S. Inhaled corticosteroids preventing pneumonia mortality: paradox or selection bias? // *Eur. Respir. J.*— 2019.— Vol. 53 (2).— P. 1802112. <https://erj.ersjournals.com/content/53/2/1802112>.
31. Suissa S., Ernst P., Boivin J.F. et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol. 149.— P. 604–610. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8118625>.
32. Svedtsater H., Jones R., Bosanquet N. et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study // *Respir. Med.*— 2018.— Vol. 141.— P. 198–206. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30053967>.

33. Usmani O.S., Kempainen A., Gardener E. et al. A Randomized Pragmatic Trial of Changing to and Stepping Down Fluticasone/Formoterol in Asthma // J. Allergy Clin. Immunol. Pract.— 2017.— Vol. 5.— P. 1378–1387. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28351782>.
34. Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D. et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial // Lancet.— 2017.— Vol. 390.— P. 2247–2255. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28903864>.

Л.Д. Тодорико<sup>1</sup>, В.И. Петренко<sup>2</sup>, Н.Н. Островский<sup>3</sup>, О.С. Шевченко<sup>4</sup>, И.А. Семянив<sup>1</sup>, И.Я. Макойда<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

<sup>3</sup> Ивано-Франковский национальный медицинский университет

<sup>4</sup> Харьковский национальный медицинский университет

## Бронхиальная астма — новая парадигма в клинических рекомендациях GINA

### Часть 1

**Цель работы** — оценка ситуации по распространенности и заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и анализ перспектив по установлению контроля над болезнью с учетом новых клинических рекомендаций GINA-2019.

**Материалы и методы.** Был использован доступ к различным полнотекстовым и реферативным базам данных.

**Результаты и обсуждение.** В Украине, по данным официальной статистики за 2017 г., распространенность БА составила 501,9 больных на 100 тыс. взрослого населения, что, со своей стороны, составляет лишь 0,3% от общего количества населения и противоречит реальной мировой статистике. По оценкам специалистов, реальный показатель распространенности БА в Украине может достигать 7–8%. За последние годы распространенность БА среди взрослого населения значительно выросла — почти на 44,2% по сравнению с 1991 г. Статистические данные указывают на рост заболеваемости БА в Украине в 1,6 раза за последние четыре года (с 22,2 больных на 10 тыс. населения в 2014 г. до 35,4 больных на 100 тыс. населения в 2017 г.).

Новые рекомендации GINA основываются на базисной терапии, которая содержит ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), с целью снижения риска серьезных обострений и достижения контроля симптомов. При легкой БА GINA рекомендует, в случае необходимости, использовать низкие дозы формотерола. Если формотерол недоступен, в качестве альтернативы можно использовать низкие дозы ИГКС вместе с короткодействующими β-адреномиметиками.

**Выводы.** В ближайшее время, по результатам прогностического линейного анализа, в мире ожидается рост заболеваемости БА вследствие постоянного наличия факторов риска, провоцирующих развитие болезни, а также быстрого стремительного роста аллергизации населения. Применение фиксированных или свободных комбинаций ИГКС/быстродействующих β-адреномиметиков является приоритетной стратегией у пациентов, у которых не удастся достичь контроля над заболеванием при использовании низких/средних доз ИГКС.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, лечение, эпидемиология, бронхолитики, формотерол, ингаляционные глюкокортикостероиды.

L.D. Todoriko<sup>1</sup>, V.I. Petrenko<sup>2</sup>, M.M. Ostrovskiy<sup>3</sup>, O.S. Shevchenko<sup>4</sup>, I.O. Semianiv<sup>1</sup>, I.Ya. Makoyda<sup>3</sup>

<sup>1</sup> HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup> O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>4</sup> Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

## Bronchial asthma — a new paradigm in GINA clinical recommendations

### Part 1

**Objective** — assessment of the prevalence and incidence of bronchial asthma (BA) and analysis of prospects for establishing disease control in the light of new clinical guidelines GINA 2019.

**Materials and methods.** We used various full-text and abstract databases.

**Results and discussion.** In Ukraine, according to official statistics for 2017, the prevalence of BA was 501.9 patients per 100 thousand adults, which, for its part, represents only 0.3 % of the total population and contradicts real world statistics. According to experts, the real prevalence of BA in Ukraine can reach 7–8 %. In recent years, the prevalence of BA amongst the adult population has increased significantly – by almost 44.2 % compared to 1991. Statistics show an increase in the incidence of BA in Ukraine 1.6 times in the last four years (from 22.2 patients per 10 thousand population in 2014 to 35.4 patients per 100 thousand population in 2017).

The new GINA guidelines are based on basic therapy containing inhaled glucocorticosteroids – to reduce the risk of severe exacerbations and to control symptoms. With mild BA, GINA recommends using low doses of formoterol if necessary. In the case where formoterol is unavailable, low doses of inhaled glucocorticosteroids (IGCS) may be used as an alternative, together with short-acting  $\beta$ -adrenomimetics.

**Conclusions.** In the near future, as a result of prognostic linear analysis, an increase in the incidence of BA is expected in the world, due to the constant presence of risk factors that provoke the development of the disease, as well as due to the rapid growth of allergic population. The use of fixed or free IGCS/long-acting  $\beta$ -adrenomimetics combinations is a priority strategy in patients who are unable to achieve disease control with low/medium doses of IGCS.

**Key words:** bronchial asthma, treatment, epidemiology, bronchodilators, formoterol, inhaled glucocorticosteroids.

---

**Контактна інформація:**

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології  
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2  
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 17 січня 2020 р.