

С. В. Зайков, А. Є. Богомолов, Н. А. Гріцова, Л. В. Веселовський АСТМА-ХОЗЛ ПЕРЕХРЕСТ: БАГАТО ВЖЕ ВІДОМО, АЛЕ ЧАСТИНА ЗАПИТАНЬ ЩЕ ЗАЛИШАЄТЬСЯ БЕЗ ВІДПОВІДЕЙ

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

АСТМА-ХОЗЛ ПЕРЕХРЕСТ: БАГАТО ВЖЕ ВІДОМО, АЛЕ ЧАСТИНА ЗАПИТАНЬ ЩЕ ЗАЛИШАЄТЬСЯ БЕЗ ВІДПОВІДЕЙ

С. В. Зайков, А. Є. Богомолов, Н. А. Гріцова, Л. В. Веселовський
Резюме

Огляд присвячений актуальним питанням термінології, критеріям діагностики та принципам терапії патологічного стану, відомого під назвою «Астма-ХОЗЛ перехрест».

Фахівці в галузі пульмонології звикли до такого терміну як «Астма-ХОЗЛ перехрест» (АХП або АСО), але до тепер до кінця не відпрацьовані нюанси діагностики та лікування таких пацієнтів. Поширеність АХП/АСО в популяції коливається в межах 2–55 %. Така розбіжність даних пояснюється, насамперед відсутністю чітко визначених критеріїв АХП. На сьогодні переважає думка, що АХП/АСО — це стан, який характеризується стійким обмеженням повітряного потоку з кількома ознаками, що зазвичай асоціюються з астмою, та кількома ознаками, що зазвичай асоціюються з ХОЗЛ. Це не визначення окремо взятої хвороби, а описовий термін для клінічного використання, що включає кілька різних клінічних фенотипів.

Ризик АХП/АСО для пацієнтів полягає в тому, що вони мають часті загострення та вищу смертність, у них швидше відбувається зниження функції легень, відмічається низький рівень життя.

З метою діагностики АХП/АСО рекомендується використовувати великі критерії (стійке обмеження потоку повітря (постбронходилатаційний $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} < 0,7$ або нижня межа норми) у осіб віком від 40 років, що найменше 10 пачко-років тютюнопаління або еквівалентного впливу забруднення повітря в приміщенні або назовні, задокументована історія астми до 40 років або постбронходилатаційний $\Delta\text{ОФВ}_1 > 400$ мл) та малі критерії (задокументована історія атопії або алергічного риніту, постбронходилатаційний $\Delta\text{ОФВ}_1 > 200$ мл і 12 % від вихідних значень впродовж 2-ох або більше відвідувань, кількість еозинофілів в периферичній крові ≥ 300 клітин в клл).

У пацієнтів з АХП/АСО слід використовувати терапію, яка містить інгаляційні кортикостероїди (ІКС), оскільки це зменшує ризик їх госпіталізації та смерті порівняно з довготривалим лікуванням лише за допомогою бронходилататорів. Наявність АХП/АСО потребує перегляду планової терапії пацієнтів, які раніше мали діагноз лише астма або ХОЗЛ. Якщо до ХОЗЛ приєдналась астма пацієнтам слід якомога швидше призначити ІКС, якщо ж до астми приєднався ХОЗЛ і при цьому пацієнт вже приймає ІКС і бета-агоністи тривалої дії, то слід розглянути питання про посилення бронходилатаційної терапії з призначенням ще й М-холінолітиків тривалої дії. Дослідження в напрямку діагностики та лікування АХП/АСО продовжуються, оскільки частина запитань ще потребує відповідей.

Ключові слова: астма, хронічне обструктивне захворювання легень, астма-ХОЗЛ перехрест, діагностика, лікування.

Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(4):58–66.

Зайков Сергій Вікторович

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Професор кафедри фізіатрії і пульмонології
10, вул. М. Амосова, 03038, м. Київ
Тел. 380 44 275-57-11, факс 380 44 275-57-11, zaikov1960@gmail.com

ASTHMA-COPD OVERLAP: MUCH IS ALREADY KNOWN, BUT PART OF THE QUESTIONS STILL REMAIN UNANSWERED

S. V. Zaikov, A. E. Bogomolov, N. A. Gritsova, L. V. Veselovsky
Abstract

The review is devoted to topical issues of terminology, diagnostic criteria and principles of therapy for a pathological condition known as "Asthma-COPD overlap".

Specialists in the field of pulmonology have got used to such term as "Asthma-COPD overlap" (ACO), but till now the nuances of diagnostics and treatment of such patients are not developed. The prevalence of ACO in the population varies within 2–55 %. This discrepancy is due, first of all, to the absence of clearly defined criteria of the ACO. Nowadays, the prevailing view is that the ACO is a state characterized by persistent air flow limitation with several signs usually associated with asthma or COPD. This is not a definition of a single disease, but a description term for clinical use, which includes several different clinical phenotypes.

The risk of ACO is that the patients have frequent exacerbations, higher mortality, fast lung function decline and worse quality of life.

For the purpose of diagnosis of ACO, it is recommended to use the large criteria (persistent airflow limitation (post-bronchodilation $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0.7$ or the lower limit of normal) in patients aged 40 years and older, with at least 10 pack-years of tobacco smoking or equivalent exposure to indoor or outdoor air pollution, documented history of asthma under 40 years or post-bronchodilation $\Delta\text{FEV}_1 > 400$ ml) and small criteria (documented history of atopy or allergic rhinitis, post-bronchodilation $\Delta\text{FEV}_1 > 200$ ml and 12% of baseline values during 2 or more visits, the number of eosinophils in the peripheral blood ≥ 300 cells per μl).

Patients with ACO should use therapy containing inhaled corticosteroids (ICS), as this reduces the risk of their hospitalization and death compared to long-term treatment only with bronchodilators. Availability of ACO requires review of planned therapy for patients who previously had asthma or COPD diagnosis only. If COPD is accompanied by asthma, patients should be prescribed ICS as soon as possible. When asthma is accompanied by COPD and at the same time the patient is already taking ICS and long-acting beta-agonists, then long-acting M-cholinolytics should also be considered. Research in the field of the diagnosis and treatment of ACO continues, as some questions are still to be answered.

Key words: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, asthma-COPD overlap, diagnosis, treatment.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(4):58–66.

Sergii V. Zaikov

National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyk
Professor of the department of phthisiology and pulmonology
10, str. M. Amosova, 03038, Kyiv,
Tel. 380 44 275-57-11, fax 380 44 275-57-11, zaikov1960@gmail.com

Фахівці в галузі пульмонології вже як мінімум з 2014 року звикли до такого терміну як «Астма-ХОЗЛ перехрест» (АХП або АСО), але до тепер до кінця не відпрацьовані нюанси діагностики та лікування таких пацієнтів. Поширеність АХП в популяції складає 2–55 %. За іншими даними [40], у загальній популяції поширеність складає від 0,9 до 11,1 %; серед хворих, яким раніше був встановлений діагноз бронхіальної астми (БА), — від 11,1 до 61,0 %; а серед тих, кому раніше був встановлений діагноз хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), – від 4,2 до 66,0 %. Така розбіжність даних пояснюється, насамперед відсутністю чітко визначених критеріїв АХП. В реальній клінічній практиці одночасно діагностовану лікарем бронхіальну астму (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) мають приблизно 15–32 % пацієнтів, але на сьогодні доступно небагато доказових даних, щоб обґрунтувати раціональне лікування таких пацієнтів та взагалі багато запитань залишаються без поки що відповідей [2, 16, 27].

АХП/АСО — це астма або ХОЗЛ, чи обидві хвороби одночасно? «Астма» та «ХОЗЛ» — це гетерогенні захворювання дихальної системи, основним клініко-функціональним проявом яких є бронхообструктивний синдром. Безумовно, це різні захворювання, які виникають внаслідок дії різних етіологічних чинників та характеризуються різними патогенетичними механізмами [1, 2]. Так, в основі розвитку БА лежить здебільшого еозинофільне запалення дихальних шляхів у відповідь на дію різних алергенів та інших патогенних чинників [2, 40], внаслідок чого у хворих формується гіперреактивність бронхів, а особливістю бронхіальної обструкції є її зворотність, за виключенням так званої «тяжкої БА», коли може формуватися і незворотний компонент бронхообструкції [2, 17]. У основі ж розвитку ХОЗЛ лежить здебільшого нейтрофільне запалення дихальних шляхів у відповідь на дію тютюнового диму та/або побутових чи промислових аерополітантів; захворювання характеризується ураженням як бронхів, бронхіол, так і альвеол з подальшим формуванням хронічної емфіземи, а клініко-функціональні прояви включають незворотну або частково зворотну БО [3, 18, 19, 21]. Тому, аби уникнути враження, що це одна патологія, більше не рекомендовано застосування терміну «Астма-ХОЗЛ перехресний синдром», який використовувався раніше. Симптоми астми та ХОЗЛ можуть бути подібними, а діагностичні критерії збігатися. Відрізнити астму від ХОЗЛ може бути важко, особливо у курців та літніх людей, а у деяких пацієнтів ці дві хвороби можуть бути одночасно. Як астма, так і ХОЗЛ, включаючи емфізему та хронічний бронхіт, ускладнюють процес дихання. Вони мають спільні риси, однак це різні захворювання [2, 17, 19, 20].

На сьогодні серед фахівців переважає думка, що АХП/АСО — це стан, який характеризується стійким обмеженням повітряного потоку з кількома ознаками, що зазвичай асоціюються з БА, та кількома ознаками, що зазвичай асоціюються з ХОЗЛ. Це не визначення окремо взятої хвороби, а описовий термін для клінічного використання, що включає кілька різних клінічних фенотипів. У розвитку запалення при астмі велику роль відіграють еозинофіли, опасисті клітини, CD4+ (Th2) клітини.

Більшість осіб з БА мають atopію в анамнезі, гіперреактивність бронхів та хорошу відповідь на лікування інгальційними кортикостероїдами (ІКС). У розвитку запального процесу при ХОЗЛ більшу участь приймають нейтрофіли, макрофаги, CD8+ та Tc1 клітини, а atopія та гіперреактивність бронхів у таких пацієнтів зустрічаються рідко. У деяких пацієнтів з ХОЗЛ може бути високий рівень еозинофілів в мокротинні, і саме ця група пацієнтів буде мати хорошу відповідь на лікування ІКС [2, 3, 16, 19].

В чому ризик АХП/АСО? Він полягає в тому, що такі пацієнти мають часті загострення та вищу смертність, у них швидше відбувається зниження функції легень, відмічається низький рівень життя. Найчастіше цей стан виявляється переважно у літніх пацієнтів, які страждають ще й від багатьох супутніх захворювань та прийому інших препаратів. Це більший тягар на систему охорони здоров'я у порівнянні з особами, що страждають на астму чи ХОЗЛ окремо [2, 17]. Поширеними симптомами АХП/АСО є утруднення дихання, утворення надлишкового слизу (більш ніж зазвичай), частий кашель, задишка, хрипи в легенях та відчуття втоми. Люди з АХП/АСО зазвичай відчувають симптоми частіше, ніж люди з астмою або ХОЗЛ окремо, і мають знижену функцію легень. Люди з діагнозом АХП/АСО, як правило, мають більш важкі напади задухи, що призводить до більшої кількості викликів невідкладної допомоги та госпіталізації. Дуже важливо з'ясувати наявність АХП/АСО у пацієнтів, оскільки це може бути набагато серйознішим станом, ніж астма або ХОЗЛ окремо.

Незважаючи на те, що сьогодні пропонується багато критеріїв для постановки діагнозу «АХП/АСО», загальноприйнятого стандарту поки що не існує [40]. На погляд вітчизняних фахівців [1, 6], поєднання двох вищезазначених захворювань може відбуватись по-різному: перша клінічна ситуація — коли відбувається приєднання ХОЗЛ на етапах перебігу вже існуючої БА, а друга – коли відбувається приєднання БА на етапах перебігу вже існуючого у хворого ХОЗЛ. Отже, діагностика АХП/АСО може бути достатньо складною. Є фактори, які обов'язково потрібно розглядати для постановки діагнозу. Це перш за все вік початку бронхообструктивного захворювання, характер респіраторних симптомів, наявність епізодів (симптомів) або нападів ядухи та ознаки запалення дихальних шляхів. Важливо виявити історію астми в минулому або сімейну історію з астми, atopію в анамнезі, куріння, вплив різноманітних подразників на легені. У діагностиці цього стану можуть надати допомогу також рентгенологічне дослідження органів грудної клітки та визначення показників функції зовнішнього дихання [5]. Крім того, багато складнощів у діагностиці цього стану пов'язано з віком пацієнта, способом життя та шкідливими звичками. За наявності астми або ХОЗЛ у людей старшого віку або у тих, хто тривало курить, може бути важко визначити різницю між цими двома хронічними захворюваннями.

Які ж особливості дихальної функції легень характерні для астми та ХОЗЛ, які б відрізняли ці дві нозології? Що стосується ХОЗЛ, то відомо, що це запальне захворювання малих дихальних шляхів, яке включає хронічний

бронхіт та емфізему. Хвороба може розпочатися з низького рівня функції легень вже з молодого віку. Показник об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) може зменшитися до 50 % від прогнозованого (нормального) у віці 60 років. Під час загострень падіння та відновлення показника ОФВ₁ відбуваються поступово. При астмі обструкція дихальних шляхів обумовлена переважно спазмом гладких м'язів та супроводжується гіперсекрецією слизу. Загострення також може прискорювати зниження показника ОФВ₁ із швидким його падінням, але й швидшим відновленням, ніж при ХОЗЛ. Прогресування хвороби може траплятися у підгрупі хворих на астму, що призводить до зниження показника ОФВ₁, але рідко знижується до низьких рівнів, які частіше трапляються при ХОЗЛ. При значенні показника ОФВ₁ 55 % від прогнозованого значення у віці 60 років вже неможливо віддиференціювати астму від ХОЗЛ [5, 32].

Що може допомогти лікарю у визначенні діагнозу «АХП/АСО»? Існують потенційні біомаркери, які можна використовувати для діагностики даного стану. Перш за все це сироватковий периостин (СП), що є білком позаклітинного матриксу, який у великій кількості експресується при алергічних захворюваннях, та YKL-40 (хітиназа-3-подібний ген 1), що є глікопротеїном, який секретується клітинами епітелію дихальних шляхів у разі запалення та виявляється частіше при ХОЗЛ. Якщо при БА відзначається більш високий рівень СП, а при ХОЗЛ — сироваткового YKL-40, то при АХП/АСО обидві показники мають високе значення [16].

Слід відзначити, що у 2016 році Всесвітній експертний комітет, до складу якого увійшли вузькі фахівці та лікарі загальної практики з Північної Америки, Західної Європи та Азії, дійшов висновку, що для визнання АХП/АСО унікальною нозологічною одиницею потрібне загально визнане (навіть недосконале на даному етапі) визначення його критеріїв. Експерти комітету запропонували робоче визначення, що складається з великих та малих критеріїв (таблиця 1). Вони позначаються як «основні / істотні / великі» ознаки, якщо вважати їх абсолютними вимогами до діагностики, та «несуттєві / другорядні / малі», які беруться до уваги, але не вважаються як абсолютна вимога для діагностики. При цьому експерти комітету вважають, що у пацієнтів, які відповідають усім трьом основним критеріям і принаймні одному другорядному критерію слід діагностувати АХП/АСО Астма-ХОЗЛ перехрест [35].

М. Miravittles et al. [28] також запропонували алгоритм діагностики АХП/АСО. За наявності: віку >35 років,

даних про значний вплив куріння (або інших інгаляційних впливів), стійких респіраторних симптомів та обмеження потоку повітря ОФВ₁/ФЖЄЛ <0,7, діагноз ХОЗЛ є більш імовірний. Але, якщо пацієнт в той же час виявляє дуже позитивну бронходилатативну реакцію (> 400 мл і >15%) та / або значну еозинофілію крові (>300 клітин/мкл), цей пацієнт може також мати АХП/АСО.

В попередні роки зазвичай рандомізовані клінічні дослідження включають пацієнтів, які мають або астму, або ХОЗЛ, а пацієнти з АХП/АСО виключалися із таких досліджень. Тому дуже цікаві дані були отримані у глобальному ретроспективному обсерваційному 3-річному дослідженні «The NOVELTY», яке проходило у 19 країнах за участі більше 11 тисяч пацієнтів [33]. Важливо зазначити, що дослідження NOVELTY, дизайн якого відображений на рис. 1, охопило 15–20 % пацієнтів з АХП/АСО від загальної кількості пацієнтів з астмою чи ХОЗЛ. Воно мало на меті описати характеристики пацієнтів, способи лікування та тягар захворювання протягом усього спектру хронічних обструктивних захворювань легень, надаючи докази реальної клінічної практики та пропонуючи належне лікування потрібному пацієнту в потрібний час. Пацієнти залучалися до дослідження на основі діагнозу, який поставив лікар, без визначення діагностичних критеріїв. З усіх досліджуваних пацієнтів (11 243) — 52,8 % (5940 осіб) мали БА, 34,8 % (3907 осіб) — ХОЗЛ, а 12,4 % (1394 осіб) мали АХП/АСО.

В результаті даного дослідження було з'ясовано, що серед пацієнтів з АХП/АСО його фізіологічні та клінічні особливості схожі з такими, як у пацієнтів лише з БА та лише з ХОЗЛ, але симптоми, якість життя та нереспіраторні супутні захворювання були більш схожі на ХОЗЛ. Також були отримані дані, що не завжди «вписуються» у загальноприйняті діагностичні критерії, характерні ознаки та перебіг захворювань, тощо. Так, наприклад, стійке обмеження повітряного потоку (ОФВ₁/ФЖЄЛ <0,7) мали 63,9 % пацієнтів з ХОЗЛ, 62 % обстежених з АХП/АСО та майже 25 % осіб з БА, для яких така ситуація вважається не характерною в більшості випадків. Значну реакцію на бронходилататори було виявлено більше у пацієнтів з астмою (15,9 % випадків), але разом з тим і у 13,1 % пацієнтів з ХОЗЛ. Також було виявлено, що пацієнти з АХП/АСО та з ХОЗЛ частіше були нинішніми або колишніми курцями, ніж пацієнти з астмою. Однак 6,3 % пацієнтів з ХОЗЛ ніколи не курили, а 38,1 % пацієнтів з астмою були нинішніми або колишніми курцями. Крім того, було відзначено, що при АХП/АСО спостерігався більший тягар загострень, ніж при будь-якому діагнозі

Таблиця 1

Критерії діагностики АХП/АСО

Великі критерії	Малі критерії
Стійке обмеження потоку повітря (постбронходилатативний ОФВ ₁ /ФЖЄЛ <0,7 або нижня межа норми) у осіб віком від 40 років	Задокуметована історія атопії або алергічного риніту
Що найменше 10 пачко-років тютюно-паління або еквівалентного впливу забруднення повітря в приміщенні або назовні	Постбронходилатативний ОФВ ₁ /ФЖЄЛ >200 мл і 12 % від вихідних значень впродовж 2-ох або більше відвідувань
Задокуметована історія астми до 40 років або постбронходилатативний ОФВ ₁ /ФЖЄЛ > 400 мл	Кількість еозинофілів в периферичній крові \geq 300 клітин в мкл

Примітка: ОФВ₁ — об'єм форсованого видиху за 1 с; ФЖЄЛ — форсована життєва ємність легень.

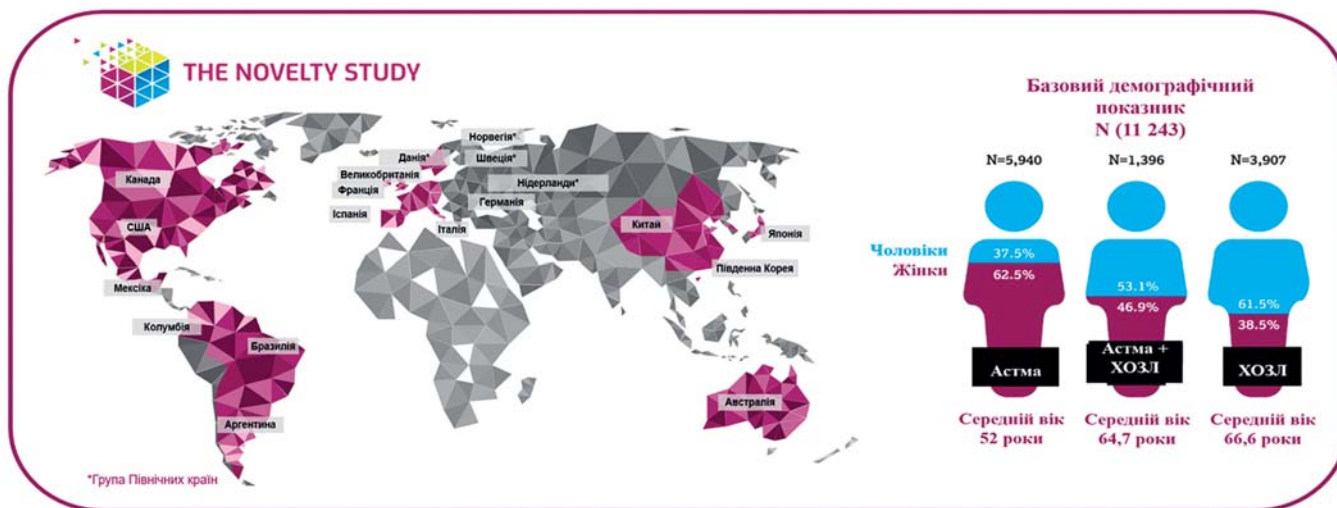


Рис. 1. Дизайн дослідження NOVELTY [33]

окремо. Частка пацієнтів з 1 або 2 та більше загостреннями протягом останніх 12 місяців зростала із збільшенням тяжкості загострення. Вважається, що пацієнти з легким ступенем тяжкості астми та ХОЗЛ практично не мають загострень і навпаки, загострення, що повторюються, характерні для важкого перебігу астми та ХОЗЛ, але у даному дослідженні 24,3 % і 7,3 % пацієнтів з легкою астмою та 20,4 % і 5,3 % пацієнтів з легким перебігом ХОЗЛ мали 1 або 2 та більше загострення відповідно. І, навпаки, 48,3 % та 50,6 % пацієнтів з важкою астмою та ХОЗЛ відповідно не повідомляли про загострення протягом попередніх 12 місяців. Відповідні дані відображені на рис. 2.

Найпоширенішим режимом лікування серед пацієнтів з АХП/АСО (50,1 % випадків) та з важким ХОЗЛ (49,5 % спостережень) у дослідженні NOVELTY була потрійна терапія інгаляційними кортикостероїдами, бета-агоністами та М-холінолітиками тривалої дії (ІКС/БАТД/МХТД). Серед пацієнтів з важкою БА частота його застосування складала 16,6 %, що за результатами значно покращувало функцію легень і зменшувало частоту заго-

стрень порівняно з використанням лише БАТД, БАТД/МХТД та ІКС/БАТД. Частка пацієнтів, яка взагалі не приймала терапію, що містить ІКС і яка є обов'язковою у пацієнтів з астмою та АХП/АСО, складала 10,9 % випадків при БА, 15,9 % — при АХП/АСО та 44 % спостережень — при ХОЗЛ.

Які ж висновки були зроблені фахівцями внаслідок аналізу результатів дослідження NOVELTY? У межах різних груп пацієнтів існує суттєва неоднорідність діагнозів та тяжкості захворювання, що встановлюється лікарями. У клінічній практиці за звичайними критеріями неможливо чітко відрізнити пацієнтів із специфічними ризиками та потребами в лікуванні від інших груп пацієнтів. Для покращення результатів стратегії лікування пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень мають бути спрямовані на індивідуальні особливості пацієнтів та ознаки захворювання, а не лише на діагноз пацієнта. Саме зараз настав той час, коли потрібно перейти від опису різних фенотипів захворювань до визначення ознак, що піддаються лікуванню, так звані Treatable Traits [33, 39].

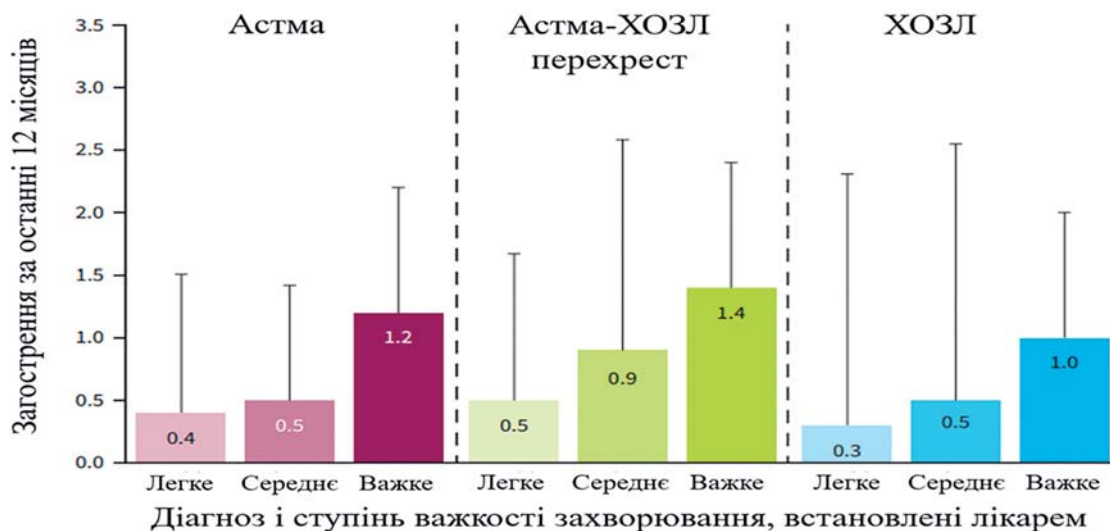


Рис. 2. Розподіл частоти загострень за їх середньою кількістю (серед усіх пацієнтів з бронхолегеневою патологією, у тому числі без загострень) за останні 12 місяців за діагнозом і ступенем важкості, встановленими лікарем [33]

Чому при виборі терапії важливо розуміти, що у пацієнта наявні обидва діагнози одночасно? Тому що існують надзвичайно важливі відмінності в рекомендаціях щодо лікування БА та ХОЗЛ. Зокрема, лікування лише бронходилататорами тривалої дії (тобто без ІКС) рекомендується для початкового лікування ХОЗЛ, але протипоказано при астмі через ризик тяжких загострень та астма-залежної смерті. Результати декількох досліджень [5, 25] також показали, що пацієнти які мають як БА, так і ХОЗЛ, одночасно мають підвищений ризик госпіталізації або смерті, якщо вони отримують лише БАТД у порівнянні з комбінацією ІКС/БАТД. Як вказувалося раніше, більшість клінічних досліджень за участю пацієнтів з астмою та ХОЗЛ виключали осіб з АХП/АСО, тому поточні рекомендації щодо лікування цих пацієнтів ґрунтуються на консенсусі.

Які ж існують варіанти лікування осіб з АХП/АСО? Не існує жодного лікарського засобу, який сам може покращити перебіг АХП/АСО, але є три групи препаратів, які можуть допомогти полегшити симптоми у пацієнта. До них належать [5]:

- Низькі дози інгаляційних кортикостероїдів (ІКС):
 - лікарські засоби для тривалого лікування астми та ХОЗЛ, що контролюють тривале запалення в дихальних шляхах;
 - Бронходилататори тривалої дії (БАТД):
 - лікарські засоби для тривалого лікування астми та ХОЗЛ, які тримають дихальні шляхи відкритими протягом більш тривалого періоду часу (12-24 години). Цю категорію препаратів не слід використовувати окремо, її слід поєднувати з іншим засобами, що лікують запалення;
 - Холінолітики тривалої дії (МХТД):
 - препарати, що використовуються для лікування симптомів ХОЗЛ. Це допомагає запобігти звуженню дихальних шляхів та утворенню занадто великої кількості слизу.

Слід відзначити, що гірший прогноз у пацієнтів з АХП/АСО і практична відсутність клінічних досліджень, які б вивчали ефективність використання в цій популяції різних схем лікування, стали підставою для поглибленої спільної роботи експертів GINA (Global Initiative for

Asthma) та GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [17, 20]. Важливість документу GINA 2022 в тому, що він дозволяє клініцистам (особливо на первинній ланці) мати інформацію щодо ведення пацієнтів з коморбідністю БА та ХОЗЛ, а не шукати компроміс на підставі аналізу матеріалів окремих рекомендацій. Крім того, термін «АХП/АСО» буде спонукати науковців до уточнення механізмів розвитку такої комбінації та вдосконалення методів її діагностики та лікування.

Глобальна ініціатива з профілактики та лікування БА GINA 2022 рекомендує підхід до стартової терапії пацієнтів з астмою, ХОЗЛ та АХП/АСО, який відображено на рис. 3 [17].

Слід підкреслити, що враховуючи відсутність конкретних доказів у лікуванні пацієнтів з АХП/АСО, рекомендація щодо включення ІКС частково була заходом безпеки, що визнає ключову роль ІКС у зниженні ризику захворюваності та смертності серед широких груп населення з астмою. Клінічні та запальні характеристики пацієнтів з АХП/АСО підтверджують необхідність використання протизапального лікування (комбінації ІКС/БАТД) як початкової терапії через сприятливий ефект ІКС. Високий рівень еозинофілів у крові також може розглядатися як параметр, що підтверджує користь від використання ІКС. Отже, терапія першої лінії пацієнтів з АХП/АСО базується на використанні препаратів, що містять ІКС. У дослідженнях продемонстровано покращення показників комбінованої кінцевої точки (госпіталізації або смерті) пацієнтів із ХОЗЛ та супутньою астмою порівняно з пацієнтами лише з ХОЗЛ [4].

Оскільки ХОЗЛ є складовою частиною АХП/АСО розглянемо, що відомо про роль терапії, яка містить ІКС, і яка є основною в лікуванні пацієнтів з БА, в терапії осіб з ХОЗЛ. Варто відзначити, що серед пацієнтів з ХОЗЛ, є ті особи, хто отримує найбільшу користь від додавання до терапії ІКС, а саме хто [18]:

- має часті загострення, тобто 2 загострення середньої тяжкості за рік чи одне з госпіталізацією;
- має еозинофільну природу запалення;
- має симптоми астми (з або без загострень).

У рекомендаціях GOLD 2022 [19] зазначено, що у пацієнтів із середньою та тяжкою формою ХОЗЛ із загострен-



Рис. 3. Підхід для стартової терапії пацієнтів з астмою, ХОЗЛ та їх поєднанням [17]

нями ІКС у поєднанні з БАТД є ефективнішими, ніж будь-який з компонентів окремо, для покращення функції легень, стану здоров'я та зменшення загострень. У глобальних рекомендаціях також зазначено, що довготривале лікування комбінацією ІКС/БАТД може розглядатися для пацієнтів із загостреннями в анамнезі, незважаючи на лікування бронходилататорами тривалої дії. Ефект ІКС/БАТД проти БАТД вищий у пацієнтів з високим рівнем еозинофілів у крові [7, 16, 17, 19, 30, 36, 41]. У пацієнтів групи D стартова терапія ІКС/БАТД може бути першим вибором, якщо вони мають історію астми в анамнезі та/або кількість еозинофілів у крові ≥ 300 клітин/мкл, і така терапія буде більше ефективною, ніж стартова терапія МХТД у цьому випадку. При подальшому лікуванні пацієнтів з постійною задишкою та/або обмеженням активності та якщо симптоми та загострення зберігаються при лікуванні ІКС/БАТД, МХТД може бути доданий для ескалації до потрібної терапії (ІКС/БАТД/МХТД) [18].

Дані про вплив на загострення ХОЗЛ та переваги використання комбінації ІКС/БАТД для пацієнта вивчались у численних дослідженнях з використанням фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу (оригінальний препарат «Симбікорт Турбухалер») з визначенням впливу терапії на частоту загострень, особливо тяжких, що вимагають госпіталізації, в порівнянні з іншою фіксованою комбінацією ІКС/БАТД (флутиказон/сальметерол). Дані трьох ретроспективних досліджень реальної клінічної практики пацієнтів старше 40 років з ХОЗЛ в Італії ($n = 4\ 680$ пацієнтів, тривалість 12 місяців) [31], Швеції ($n = 5\ 468$ пацієнтів, тривалість 11 років) [22] та в Канаді ($n = 2\ 262$ пацієнта, тривалість 12 місяців) [9] довели, що застосування комбінації будесоніду/формотеролу стабільно асоціювалося зі значно більшим зниженням частоти загострень, що вимагали госпіталізації, прийому оральних кортикостероїдів у порівнянні з комбінацією флутиказону/сальметеролу, а саме: на 16 % (95% ДІ, 0,74–0,96) [31], на 29 % (95% ДІ, 0,65–0,78) [22] та на 39 % (95% ДІ, 0,47–0,81) [9].

Чому важливо приділяти увагу фактам загострень у пацієнтів з БА, ХОЗЛ, та їх поєднанні? Насамперед тому, що частота загострень при АХП/АСО може бути вищою, ніж при будь-якому з цих захворювань окремо, що й демонструють результати ряду досліджень. Так, в процесі їх проведення реєструвалося 5-кратне збільшення кількості загострень та 4-кратне збільшення ризику госпіталізації серед пацієнтів з АХП/АСО; такі пацієнти частіше мали загострення (2 або більше загострень за рік до дослідження); а також майже вдвічі частіше мали в анамнезі тяжке загострення (госпіталізація протягом року) [27]. Оскільки профілактика загострення є пріоритетною метою лікування пацієнтів з АХП/АСО, то необхідно чітко усвідомлювати, яка їх терапія буде найбільш адекватною. При цьому доведено, що використання комбінації ІКС/БАТД у пацієнтів з ХОЗЛ та астмою, як складових АХП/АСО, знижує частоту загострень, покращує легенево-функцію та якість життя (рівень доказовості А) [5, 17].

А як впливає відміна ІКС на перебіг захворювання у пацієнтів із загостреннями в анамнезі в залежності від рівня еозинофілів та як це відображається на зниженні показника ОФВ₁? Згідно даних клінічних досліджень,

високий рівень еозинофілів у крові може бути біомаркером ризику загострень у пацієнтів з наявною історією загострень, предиктором ефективності ІКС у запобіганні ризику їх розвитку, що приводить до зменшення частоти загострень при ХОЗЛ та астмі, відповідно, й при АХП/АСО. Ретроспективний post-hoc аналіз загострень у пацієнтів з ХОЗЛ у дослідженні WISDOM з врахуванням базового рівня еозинофілів крові показав, що серед 2420 учасників, 31 % мали кількість еозинофілів, що перевищувала 300 клітин/мкл (490 мали ≥ 300 клітин/мкл та 270 ≥ 400 клітин/мкл). При відміні терапії, що містить ІКС, у таких пацієнтів ризик помірного або тяжкого загострення ХОЗЛ зростає із збільшенням кількості еозинофілів $\geq 3\%$ або ≥ 300 клітин/мкл та ще більше зростає у пацієнтів з історією 2 або більше загострень на рік при кількості еозинофілів ≥ 400 клітин/мкл. У пацієнтів із 2 або більше загостреннями та рівнем еозинофілів ≥ 300 клітин/мкл, при відміні ІКС зменшення значення показника ОФВ₁ від вихідного рівня було більше, ніж у групі осіб, що продовжували прийом ІКС, та становило 109 мл ($p = 0,0407$) та 152 мл у пацієнтів із вмістом еозинофілів > 400 клітин/мкл ($p = 0,0631$) [10].

Традиційно лікування осіб з хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів включає інгаляційні лікарські засоби, які є основою терапії як астми, так і ХОЗЛ. При лікуванні цих захворювань використовують поетапний або ескалаційний підхід, заснований на вираженості симптомів та появі загострень, але режими терапії пацієнтів з БА та ХОЗЛ різняться. Зокрема, ІКС у пацієнтів з астмою вводяться на більш ранніх стадіях, тоді як при ХОЗЛ вони обмежуються пацієнтами із загостреннями в анамнезі. При астмі раннє введення ІКС може зменшити ризик загострень та поліпшити контроль астми. БАТД при БА рекомендуються пацієнтам як додаткова терапія до ІКС. Монотерапія БАТД протипоказана через підвищений ризик смерті, пов'язаної з астмою. І навпаки, при ХОЗЛ застосування бронходилататорів тривалої дії (БАТД або МХТД) пов'язане із поліпшенням симптомів, якості життя, функції легень та зменшенням ризику загострення. Незважаючи на те, що доступні обмежені дані щодо початкового підходу до інгаляційної терапії у пацієнтів з АХП/АСО, уникнення монотерапії БАТД є розумним у цієї групи пацієнтів через проблеми безпеки, що спостерігаються серед популяції осіб з хронічними бронхообструктивними захворюваннями. Фармакотерапія АХП/АСО включає терапію, яка містить ІКС (у низькій або помірній дозі, залежно від рівня симптомів). Раннє застосування ІКС у цій категорії осіб було рекомендовано для націлення на запалення дихальних шляхів, але оскільки у цих пацієнтів супутня обструкція дихальних шляхів, управління їх симптомами повинно включати додавання одного або більше бронходилататорів тривалої дії. Зазвичай додають БАТД та/або МХТД або продовжують їх разом із ІКС, тобто використовують потрібну терапію з ІКС/БАТД/МХТД. Доведено, що при ХОЗЛ потрібна терапія покращує функцію легень та зменшує частоту загострень без збільшення числа побічних явищ фармакотерапії порівняно з подвійною терапією та плацебо. Відповідний алгоритм лікування пацієнтів з БА, ХОЗЛ та їх поєднанням наведений на рис. 4 [26, 42].

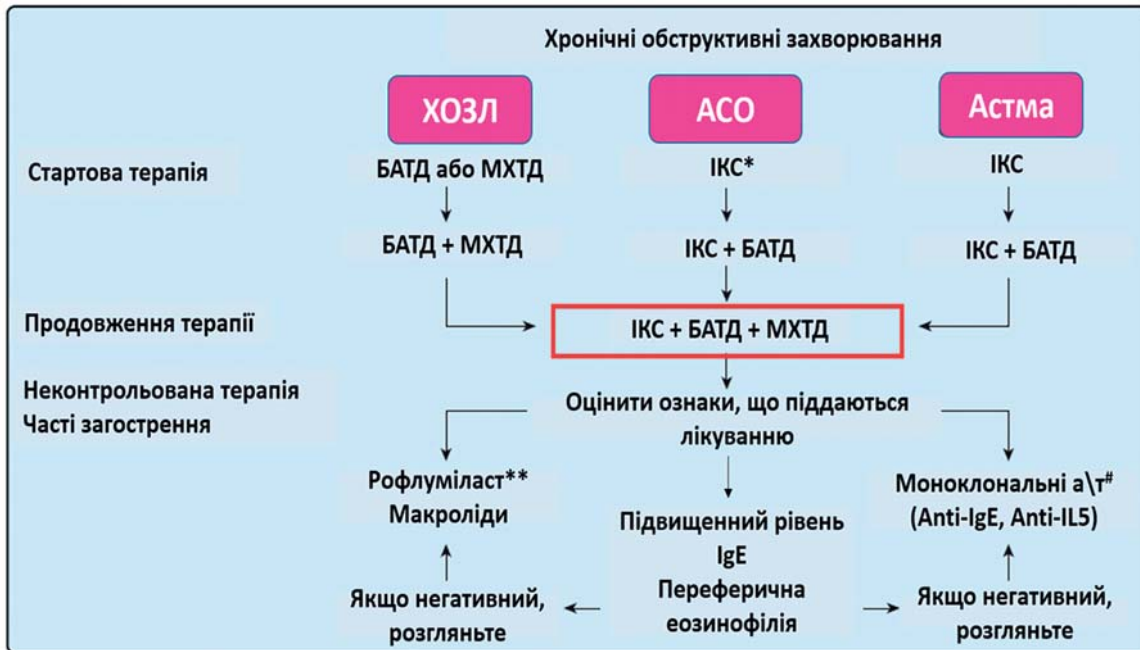


Рис. 4. Алгоритм лікування пацієнтів з БА, ХОЗЛ та їх поєднанням [26]

Примітки: * Через ризик у пацієнтів з астмою, які отримують монотерапію БАТД, переважно є ІКС-терапія при АСО; ** Для пацієнтів із фенотипом хронічного бронхіту та прогнозованим ОФВ < 50 %; АСО ¼ астма-ХОЗЛ перекриваються; ІКС ¼ інгаляційний кортикостероїд; # Для пацієнтів з алергічною астмою та високим рівнем ІgЕ або з периферичною еозинофілією.

Отже, пацієнтів, які отримують ІКС/БАТД та у яких продовжують спостерігатися симптоми, часто лікують додатковим бронходилататором тривалої дії, таким як МХТД. Чи існують додаткові переваги при поєднанні ІКС/БАТД із МХТД з точки зору ефективності? У великому, 12-місячному, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, паралельному груповому клінічному дослідженні [42] було продемонстровано, що пацієнти з ХОЗЛ при додаванні ІКС/БАТД до МХТД (тіотропію) досягають поліпшень клінічних симптомів за загальним результатом оцінки ранкової активності, а також спірометричних показників функції легень. При цьому комбінація будесонід/формотерол разом з тіотропієм у складі потрійної терапії (ІКС/БАТД/МХТД) значно

знижував частоту тяжких загострень і подовжував час до розвитку першого загострення в порівнянні з монотерапією тіотропієм.

Немає жодних сумнівів, що вище зазначені переваги комбінації ІКС/БАТД забезпечуються завдяки їх складовим, а саме діючим речовинам, наприклад, будесонідом та формотеролом у препараті Симбікорт Турбухалер. Загальновідомо, що ІКС впливають на еозинофільне запалення при лікуванні бронхообструктивних захворювань. Але дані дослідження Ozol D. et al. [29] продемонстрували, що у пацієнтів з ХОЗЛ лікування інгаляційним будесонідом протягом 6 місяців позитивно впливає також на маркери запалення легень за оцінкою зниження процентного вмісту нейтрофілів і концентрації ІL-8 в

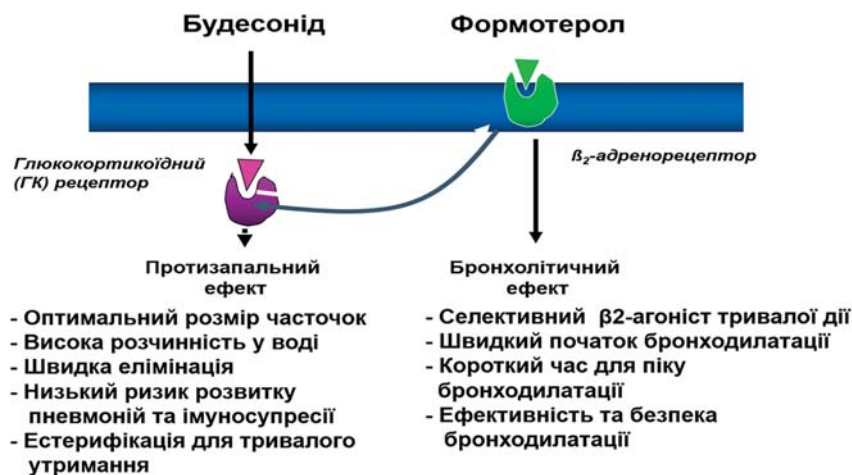


Рис. 5. Властивості будесоніду/формотеролу, що забезпечують високий рівень контролю захворювань при астмі та ХОЗЛ [8]

бронхо-альвеолярному лаважі. БАТД — формотерол також показав вплив на нейтрофільне запалення. На додаток до бронхолітичної дії терапія формотеролом значно знижувала рівень IL-8 і кількість нейтрофілів у мокротинні в порівнянні з плацебо. Значна кореляція між зниженням рівня IL-8 мокротиння і кількістю нейтрофілів вказує, що формотерол може послабити нейтрофільне запалення дихальних шляхів шляхом інгібування продукції IL-8. А також формотерол знижує ексудацію плазми (вплив на рецептори ендотеліальних клітин посткапілярних венул), що призводить до зменшення локального набряку [8]. Відповідні властивості будесоніду та формотеролу відображені на рис. 5.

Отже, унікальні фармакологічні властивості як будесоніду, так і формотеролу, особливо у комбінації дають додаткові переваги, що забезпечують високий рівень контролю захворювань при астмі та ХОЗЛ, що підтверджується даними багатьох клінічних досліджень [13, 14, 15, 23, 24, 34, 37, 38, 43].

Підсумовуючи вищенаведені дані, слід відзначити, що на сьогодні при виборі фармакологічної терапії пацієнтів з АХП/АСО слід починати їх раннє лікування комбінацією ІКС з бронходилататорами тривалої дії: ІКС/БАТД чи ІКС/БАТД/МХТД. Краще розуміння молекулярних механізмів та напрямків запалення дихальних шляхів у пацієнтів з АХП/АСО, а також виявлення нових біомаркерів може призвести до більш точного підходу

до вибору режимів лікування та усунення незадоволених потреб пацієнта. У пацієнтів з тяжкою формою захворювання слід докласти максимум зусиль для виявлення факторів, що піддаються лікуванню (кількість загострень, число еозинофілів та ін.), та використовувати підхід, спрямований на персоніфіковане лікування [11, 12].

Висновки

1. Термін «Астма-ХОЗЛ перехрест» не описує одне окреме захворювання. Натомість, як і у випадку з БА та ХОЗЛ, він охоплює пацієнтів з кількома різними формами (фенотипами) захворювань дихальних шляхів, що мають низку різних механізмів розвитку.

2. Існує необхідність в спрощуванні діагностичних критеріїв для зручності ідентифікації цього стану.

3. У пацієнтів з АХП/АСО слід використовувати терапію, яка містить ІКС, оскільки це зменшує ризик їх госпіталізації та смерті порівняно з довготривалим лікуванням лише за допомогою бронходилататорів.

4. Наявність АХП/АСО потребує перегляду планової терапії пацієнтів, які раніше мали діагноз лише БА або ХОЗЛ. Якщо до ХОЗЛ приєдналась БА пацієнтам слід якомога швидше призначити ІКС, якщо ж до БА приєднався ХОЗЛ і при цьому пацієнт вже приймає ІКС і БАТД, то слід розглянути питання про посилення бронходилатативної терапії з призначенням ще й МХТД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Бабенко АО. Перехрест бронхіальної астми і хронічного обструктивного захворювання легень: критерії діагностики та принципи лікування. Астма та алергія. 2020;1:44–53. doi: 10.31655/2307-3373-2020-1-43-53.
2. Фещенко ЮІ, та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма. Київ: Національна академія медичних наук України. 2019;113р.
3. Фещенко ЮІ, та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Хронічне обструктивне захворювання легень. Київ: Національна академія медичних наук України. 2020;70р.
4. Anzueto A, Miravittles M. Considerations for the Correct Diagnosis of COPD and Its Management With Bronchodilators. CHEST. 2018;154(2):242–248. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.023>.
5. Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) [Електронний ресурс]. American Lung Association. 2020. Режим доступу до ресурсу: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/asthma/diagnosing-treating-asthma/asthma-copd-overlap-syndrome>.
6. Babenko A, Pertseva T, Konopkina L, et al. New view at the problem of COPD with bronchial asthma (A). Eur Respir J. 2019;54:PA2760. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2760.
7. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. Lancet Respir Med. 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7).
8. Barnes PJ, et al. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. J Europ resp. 2002;19(1):182–191. doi: 10.1183/09031936.02.00283202.
9. Blais L, Forget A, Ramchandran S. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. Clin Ther. 2010;32:1320–1328. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.06.022.
10. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(9):1219–1221. doi: 10.1164/rccm.201612-2525LE.
11. De Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, et al. Can 'extrafine' dry powder aerosols improve lung deposition? Eur J Pharm Biopharm. 2015;96:143–151. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.07.016>.
12. Demoly P, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. Respir Med. 2009;103:1623–1632. doi: 10.1016/j.rmed.2009.07.018.
13. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. European Respiratory Journal. 2006;28:1042–1050. doi: 10.1183/09031936.00074905.
14. Edsbäcker S, Brattsand R. Budesonide fatty-acid esterification: a novel mechanism prolonging binding to airway tissue. Review of available data. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;88(6):609–616. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61893-5.

EFERENCES

1. Pertseva TO, Konopkina LI, Babenko AO. *Perekhrest bronkhialnoyi astmy i khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoryuvannya legen: kryteriyy diagnostyky ta pryntsyпы likuvannya* (The intersection of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic criteria and principles of treatment). Astma ta alerhiya. 2020;1:44–53. doi: 10.31655/2307-3373-2020-1-43-53.
2. Feshchenko Yul, et al. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Bronkhialna astma* (Adapted evidence-based clinical practice. Bronchial asthma). Kyiv: Natsionalna akademiya medychnykh nauk Ukrainy. 2019;113p.
3. Feshchenko Yul, et al. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen* (Adapted evidence-based clinical practice. Chronic obstructive pulmonary disease). Kyiv: Natsionalna akademiya medychnykh nauk Ukrainy. 2020;70p.
4. Anzueto A, Miravittles M. Considerations for the Correct Diagnosis of COPD and Its Management With Bronchodilators. CHEST. 2018;154(2):242–248. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.023>.
5. Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) [Електронний ресурс]. American Lung Association. 2020. Режим доступу до ресурсу: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/asthma/diagnosing-treating-asthma/asthma-copd-overlap-syndrome>.
6. Babenko A, Pertseva T, Konopkina L, et al. New view at the problem of COPD with bronchial asthma (A). Eur Respir J. 2019;54:PA2760. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2760.
7. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. Lancet Respir Med. 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7).
8. Barnes PJ, et al. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. J Europ resp. 2002;19(1):182–191. doi: 10.1183/09031936.02.00283202.
9. Blais L, Forget A, Ramchandran S. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. Clin Ther. 2010;32:1320–1328. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.06.022.
10. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(9):1219–1221. doi: 10.1164/rccm.201612-2525LE.
11. De Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, et al. Can 'extrafine' dry powder aerosols improve lung deposition? Eur J Pharm Biopharm. 2015;96:143–151. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.07.016>.
12. Demoly P, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. Respir Med. 2009;103:1623–1632. doi: 10.1016/j.rmed.2009.07.018.
13. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. European Respiratory Journal. 2006;28:1042–1050. doi: 10.1183/09031936.00074905.

15. Edsbäcker S, Johanson C-J. Airway Selectivity: An Update of Pharmacokinetic Factors Affecting Local and Systemic Disposition of Inhaled Steroids. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2006;98:523–536. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_355.x.
16. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available at: www.ginasthma.org.
17. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available at: www.ginasthma.org.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report). <http://www.goldcopd.org/gold-reports>.
19. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2022 Report. Available at: www.goldcopd.org.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma–COPD overlap syndrome (ACOS) (updated 2015). Available at: <https://goldcopd.org/asthmacopd-asthma-copd-overlap-syndrome/> (last accessed 20.01.2020).
21. Izuwara K, Barnes PJ. Can We Define Asthma-COPD Overlap (ACO) by Biomarkers? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):146–147. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.002.
22. Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med*. 2013;273:584–594. doi: 10.1111/joim.12067.
23. Lipworth BJ, Jackson C. Safety of Inhaled and Intranasal Corticosteroids. *Drug Safety*. 2000;23(1):11–33. doi: 10.2165/00002018-200023010-00002.
24. Lotvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir Med*. 2001;95(Suppl B):7–11.
25. Maselli DJ, Hanania NA. Management of asthma COPD overlap. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:335–344.
26. Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, et al. Clinical approach to the therapy of asthma-COPD overlap. *Chest*. 2019;155:168–177. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.028.
27. Milne S, Mannino D, Sin DD. Asthma-COPD Overlap and Chronic Airflow Obstruction: Definitions, Management, and Unanswered Questions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;89(2):483–495. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.044>.
28. Miravittles M, Alvarez-Gutierrez FJ, Calle V, et al. Algorithm for identification of asthma–COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J*. 2017;49:1700068. doi: 10.1183/13993003.00068-2017.
29. Ozol D, Aysanb T, Solak ZA, et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir Med*. 2005;99(12):1494–1500.
30. Pascoe S, Locantore N, Dranfield TD, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:435–442. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00106-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00106-X).
31. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, et al. Comparative analysis of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol combinations in COPD patients: findings from a real-world analysis in an Italian setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2749–2755. doi: 10.2147/COPD.S114554.
32. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:1241–1249. doi: 10.1056/NEJMr1411863.
33. Reddel HK, Vestbo J, Agustí A, et al. Heterogeneity within and between physician-diagnosed asthma and/or COPD: NOVELTY cohort. *Eur Respir J*. 2021;58(3):2003927. doi: 10.1183/13993003.03927-2020.
34. Seberova E, Andersson A. Oxis (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI. *Respir Med*. 2000;94(6):607–611.
35. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016;48:664–673. doi: 10.1183/13993003.00436-2016.
36. Singh D, Kolsam U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44:1697–1700. doi: 10.1183/09031936.00162414.
37. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68:1029–1036. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
38. Tamn M, et al. Inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. *Respiratory Medicine*. 2012;106(S1):9–19.
39. Toledo-Pons N, Van Boven JFM, Roman-Rodriguez M, et al. ACO: Time to move from the description of different phenotypes to the treatable traits. *J PLOS ONE* January 24, 2019:1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0210915.
40. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol. Int*. 2018;67(2):165–171. doi: 10.1016/j.alit.2018.02.002.
41. Watz H, Tetziaff K, Woutres EFM, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:390–398. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00100-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00100-4).
42. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741–750. <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0492OC>.
43. West LM. Long-acting beta2- adrenoceptor agonists: salmeterol and formoterol. *Journal of Malta College of Pharmacy Practice*. 2008;14:11–14.
44. Edsbäcker S, Brattsand R. Budesonide fatty-acid esterification: a novel mechanism prolonging binding to airway tissue. Review of available data. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(6):609–616. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61893-5.
45. Edsbäcker S, Johanson C-J. Airway Selectivity: An Update of Pharmacokinetic Factors Affecting Local and Systemic Disposition of Inhaled Steroids. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2006;98:523–536. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_355.x.
46. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available at: www.ginasthma.org.
47. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available at: www.ginasthma.org.
48. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report). <http://www.goldcopd.org/gold-reports>.
49. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2022 Report. Available at: www.goldcopd.org.
50. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma–COPD overlap syndrome (ACOS) (updated 2015). Available at: <https://goldcopd.org/asthmacopd-asthma-copd-overlap-syndrome/> (last accessed 20.01.2020).
51. Izuwara K, Barnes PJ. Can We Define Asthma-COPD Overlap (ACO) by Biomarkers? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):146–147. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.002.
52. Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med*. 2013;273:584–594. doi: 10.1111/joim.12067.
53. Lipworth BJ, Jackson C. Safety of Inhaled and Intranasal Corticosteroids. *Drug Safety*. 2000;23(1):11–33. doi: 10.2165/00002018-200023010-00002.
54. Lotvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir Med*. 2001;95(Suppl B):7–11.
55. Maselli DJ, Hanania NA. Management of asthma COPD overlap. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:335–344.
56. Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, et al. Clinical approach to the therapy of asthma-COPD overlap. *Chest*. 2019;155:168–177. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.028.
57. Milne S, Mannino D, Sin DD. Asthma-COPD Overlap and Chronic Airflow Obstruction: Definitions, Management, and Unanswered Questions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;89(2):483–495. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.044>.
58. Miravittles M, Alvarez-Gutierrez FJ, Calle V, et al. Algorithm for identification of asthma–COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J*. 2017;49:1700068. doi: 10.1183/13993003.00068-2017.
59. Ozol D, Aysanb T, Solak ZA, et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir Med*. 2005;99(12):1494–1500.
60. Pascoe S, Locantore N, Dranfield TD, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:435–442. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00106-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00106-X).
61. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, et al. Comparative analysis of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol combinations in COPD patients: findings from a real-world analysis in an Italian setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2749–2755. doi: 10.2147/COPD.S114554.
62. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:1241–1249. doi: 10.1056/NEJMr1411863.
63. Reddel HK, Vestbo J, Agustí A, et al. Heterogeneity within and between physician-diagnosed asthma and/or COPD: NOVELTY cohort. *Eur Respir J*. 2021;58(3):2003927. doi: 10.1183/13993003.03927-2020.
64. Seberova E, Andersson A. Oxis (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI. *Respir Med*. 2000;94(6):607–611.
65. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016;48:664–673. doi: 10.1183/13993003.00436-2016.
66. Singh D, Kolsam U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44:1697–1700. doi: 10.1183/09031936.00162414.
67. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68:1029–1036. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
68. Tamn M, et al. Inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. *Respiratory Medicine*. 2012;106(S1):9–19.
69. Toledo-Pons N, Van Boven JFM, Roman-Rodriguez M, et al. ACO: Time to move from the description of different phenotypes to the treatable traits. *J PLOS ONE* January 24, 2019:1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0210915.
70. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol. Int*. 2018;67(2):165–171. doi: 10.1016/j.alit.2018.02.002.
71. Watz H, Tetziaff K, Woutres EFM, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:390–398. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00100-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00100-4).
72. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741–750. <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0492OC>.
73. West LM. Long-acting beta2- adrenoceptor agonists: salmeterol and formoterol. *Journal of Malta College of Pharmacy Practice*. 2008;14:11–14.