

Персонализированная терапия больных бронхиальной астмой

Профессор В.И. Трофимов
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Определение

Астма – это гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся **хроническим воспалением дыхательных путей.**

Астма характеризуется **повторяющимся респираторными симптомами**, такими как свистящие хрипы («визинг»), затруднение дыхания, заложенность в груди и кашель, которые **изменяются в зависимости от времени и по интенсивности**, сочетаясь с **вариабельным ограничением экспираторного (выдыхаемого) потока воздуха.**

Фенотипы бронхиальной астмы



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы.

Воспаление обуславливает развитие гиперреактивности бронхов



Классическое течение БА

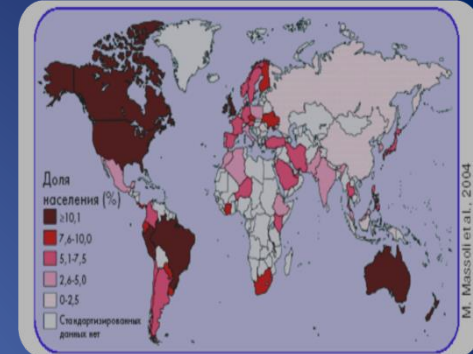
Повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов, экспираторной одышки, чувство заложенности в груди, кашель, особенно по ночам или ранним утром

Атипичное течение БА

Периодическая одышка или навязчивый приступообразный кашель

В основе – обратимая обструкция бронхов (спонтанная или под воздействием лечения)

Статистика



- Число больных, страдающих БА составляет около **300 млн.** человек
- **Две трети** пациентов с БА не достигают полного контроля заболевания
 - «Данные эпидемиологических исследований в России свидетельствуют об отсутствии контроля над симптомами БА у 86,1 % пациентов», Ленская Л.Г., 2004
- По некоторым данным, количество больных **тяжелым течением** БА достигает **25 – 30 %**

Главная цель лечения БА:

достижение
контроля
клинического
течения и его
поддержание

Плохой контроль астмы в Европе 2008

Неконтролируемые пациенты: АСТ <20 баллов



26 центров в 12-ти городах России 1000 больных астмой

Санкт-Петербург



Н.Новгород



Пермь



Екатеринбург



Челябинск



Москва



Уфа



Новосибирск



Красноярск



Иркутск



Ростов-на-Дону

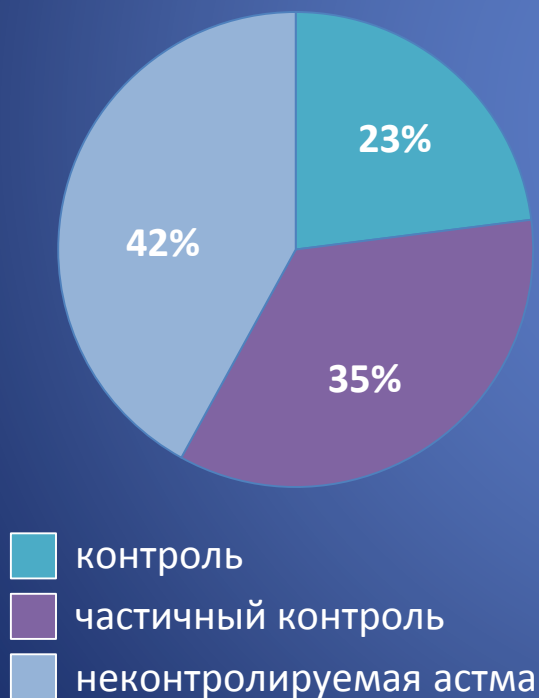


Краснодар

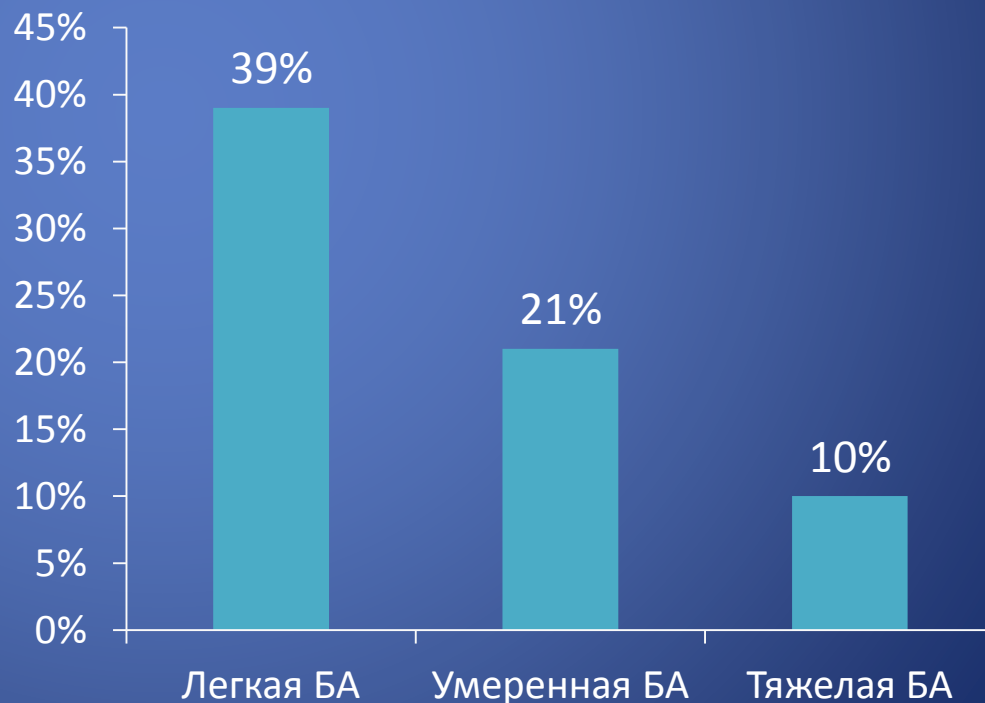
Только 23% российских пациентов с БА достигают полного контроля заболевания

Уровень контроля над симптомами по критериям GINA, 2010

Астма любой тяжести



Доля больных с контролем над астмой в зависимости от тяжести заболевания



Контроль и тяжесть бронхиальной астмы¹

Контроль

Контроль астмы определяется как тот уровень уменьшения или исчезновения проявлений астмы, который может быть достигнут с помощью терапии¹

Контроль включает 2 компонента: 1) контроль астмы в настоящее время и 2) снижение риска проявлений астмы в будущем

Тяжесть астмы

Тяжесть астмы определяется как сложность контроля астмы с помощью терапии¹.

Тяжесть отражает требуемый уровень терапии и активности заболевания во время лечения

Уровни контроля астмы

Характеристика	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы более 2 раз в нед.	Нет	1-2 признака	3-4 признака
Ночные симптомы/ пробуждения из-за астмы	Нет		
Потребность в препаратах, купирующих приступ более 2 раз в нед. *	Нет		
Ограничение активности из-за астмы	Нет		

Исключена функция легких, перенесена в оценку факторов риска

* Исключая препараты, принимаемые профилактически перед физической нагрузкой

Оценка, лечение и мониторинг астмы

- В зависимости от уровня контроля БА пациенту назначается лечение в соответствии с одной из 5 ступеней терапии
- Задача заключается в достижении целей лечения с использованием минимально необходимого объема фармакотерапии

GINA 2006: Ступени терапии



Ступень 1

Ступень 2

Ступень 3

Ступень 4

Ступень 5

Обучение пациента

Контроль над окружающей средой

β_2 -агонист с быстрым началом действия по потребности

Быстродействующий β_2 -агонист по потребности

Варианты выбора препаратов для контроля заболевания

Выберите одно	Выберите одно	Добавьте один или несколько	Добавьте одно из двух или оба
ИГКС в низких дозах	ИГКС в низких дозах плюс ДДБА	ИГКС в средних или высоких дозах плюс ДДБА	Пероральный глюкокортикостероид (наименьшая доза)
Антилейкотриеновый препарат	ИГКС в средних или высоких дозах	Антилейкотриеновый препарат	Анти-IgE-терапия
	ИГКС в низких дозах плюс антилейкотриеновый препарат	Теofilлин медленного высвобождения	
	ИГКС в низких дозах плюс теofilлин медленного высвобождения		

Лекарственные средства для лечения БА

Препараты для быстрого купирования симптомов

- КДБА
- сГКС
- Холинолитики
- Теофиллины короткого действия

Препараты для длительного контроля астмы

- ИГКС
- Антилейкотриеновые препараты
- ДДБА
- Теофиллины длительного действия
- сГКС
- Системные стероид-сберегающие средства (анти Ig E и др.)

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2013

Таблица . Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии астмы у взрослых и подростков старше 12 лет (по GINA 2012 г.)

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазон ДАИ неэкстремелкодисперсный	200-500	>500-1000	>1000-2000
Беклометазон ДАИ экстремелкодисперсный	100-250	>250-500	>500-1000
Будесонид ДАИ, ДПИ	200-400	>400-800	>800-1600
Флутиказон ДАИ, ДПИ	100-250	>250-500	>500-1000
Мометазон ДПИ	200	≥400	≥800
Циклесонид ДАИ	80-160	>160-320	>320-1280

www.pulmonology.ru/publications/guide.php

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы.
А.Г. Чучалин и соавт. М.: Российское респираторное общество, 2013.

Дифференцированная эффективность

- Все ИГКС имеют достаточную для клинического эффекта противовоспалительную активность
- Эффективность всех ИГКС в конечном итоге выходит на плато
- Эффективность в значительной степени определяется устройством для ингаляции

Схемы лечения ИГКС

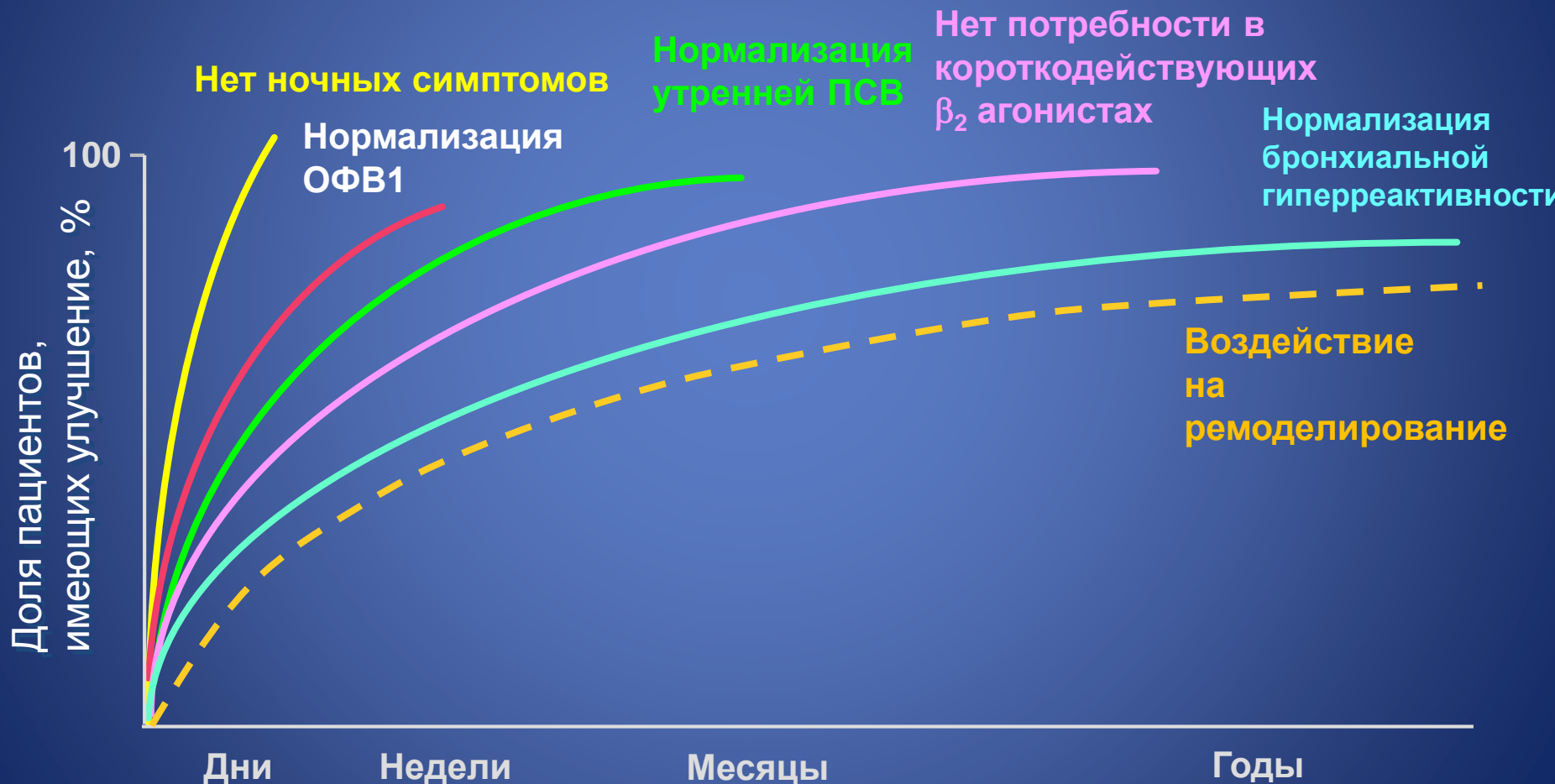
- Средние дозы: 800 - 1000 мкг/сут
- Высокие дозы: 1000 - 2000 мкг/сут
- поддерживающие дозы (при легком течении БА): 200 - 500 мкг/сут

Комбинированная терапия

- СЕРЕТИД(флутиказон+ сальметерол)
- СИМБИКОРТ(будесонид+ формотерол)
- ФОСТЕР (беклометазон+ формотерол)
- ФОРАДИЛ- КОМБИ(будесонид+форм.)
- ТЕВАКОМБ(будесонид+ формотерол)
- ЗЕНХЕЙЛ(мометазона фууроат+формот.)
- ФЛУТИСАЛМ(в разработке)
- БУДЕФОРМ(в разработке)

Ряд исследований показал, что применение фиксированных комбинаций обеспечивает более высокий терапевтический эффект, чем применение ингаляционных ГКС и β 2-агонистов длительного действия отдельно, то есть в виде свободных комбинаций

Сроки улучшения клинических параметров течения астмы



Стратегии терапии

- Концепция, направленная на достижение контроля с помощью регулярной поддерживающей терапии
- Концепция, ориентированная на появление симптомов (использование одного ингалятора для поддерживающей терапии и по требованию)

РЕЗЮМЕ

✓ Применение САЛ/ФП в дозе 50/250 мкг дважды в день при легкой и среднетяжелой астме позволяет **достичь** контроля над заболеванием у большинства пациентов

✓ При **длительном использовании САЛ/ФП** в условиях реальной клинической практики возможно достижение и **поддержание** контроля астмы у **большинства** пациентов

✓ Комбинированный препарат САЛ/ФП в дозе 50/250 мкг дважды в день **значительно эффективнее монотерапии ФП** в дозе 250 мкг дважды в день (обострения, функция легких), что, вероятно, объясняется

более выраженным угнетением активности воспаления под действием длительной комбинированной терапии

Выводы и значение для лечения бронхиальной астмы

Регулярное применение Серетида у пациентов, испытывавших симптомы астмы на фоне терапии ИГКС, позволяет достигать и поддерживать контроль над заболеванием:

- у большинства пациентов (75%)
 - в более ранние сроки (на 6 месяцев раньше)
 - на более низких дозах ИКС (на в 2 раза более низкой дозе ИГКС)
- Клинически значимое улучшение таких показателей состояния пациента, как количество дней без симптомов и без потребности в препаратах для быстрого купирования симптомов, частота обострений и функция легких
 - Данные GOAL подтвердили, что регулярная терапия фиксированными дозами позволяет достигать и поддерживать контроль, согласно определению GINA

Терапия Симбикортом-одним ингалятором

- Пациенты регулярно принимают поддерживающую дозу Симбикорта, плюс дополнительные ингаляции Симбикорта по потребности для быстрого купирования симптомов и улучшения контроля астмы
- Пациентам не требуется отдельный ингалятор с КДБА
- Такая терапия Симбикортом – это подход к лечению бронхиальной астмы с использованием только одного ингалятора, при котором лечение воспаления, лежащего в основе симптомов, осуществляется при каждой ингаляции, в том числе и по потребности

Кому подходит терапия одним ингалятором?

Такая терапия Симбикортом **ПОДХОДИТ**:

- Пациентам*, не достигшим контроля заболевания на фоне проводимой терапии ИГКС

или

- Пациентам*, уже достигшим контроля заболевания на фоне терапии ингаляционными кортикостероидами и бета₂-агонистами длительного действия

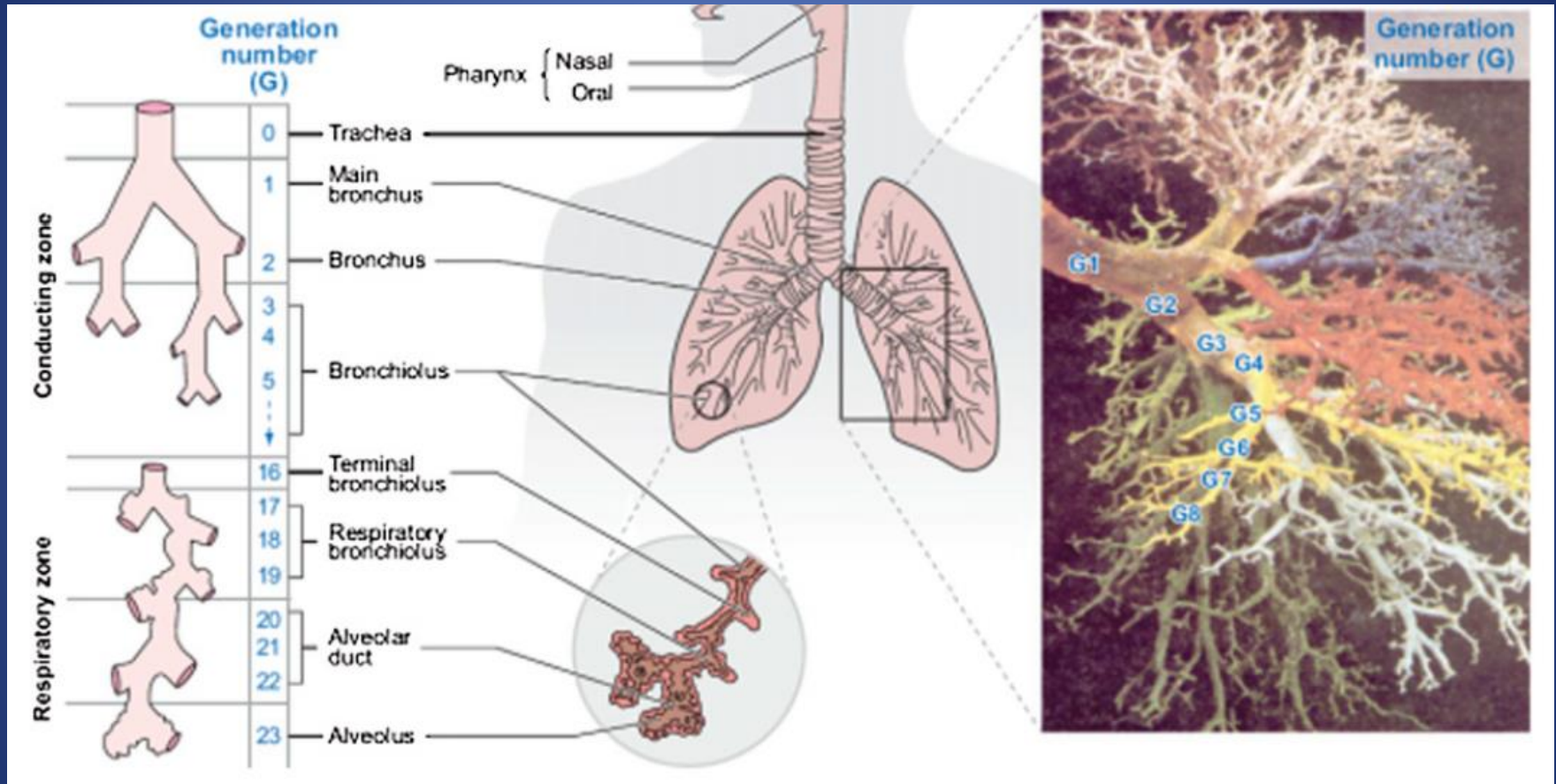
Изменение объема терапии при потере контроля над астмой

Inhaled glucocorticosteroids. Temporarily doubling the dose of inhaled glucocorticosteroids has not been demonstrated to be effective, and is no longer recommended^{194,196} (**Evidence A**). However, there is emerging evidence that quadrupling the dose of inhaled glucocorticosteroid might be effective when asthma control starts to deteriorate, if doubling the dose does not work³⁸¹. A four-fold or greater increase has been demonstrated to be equivalent to a short course of oral glucocorticosteroids in adult patients with an acute deterioration¹⁹⁵ (**Evidence A**). The higher dose should be maintained for seven to fourteen days but more research is needed in both adults and children to standardize the approach.

Ингаляционные кортикостероиды.

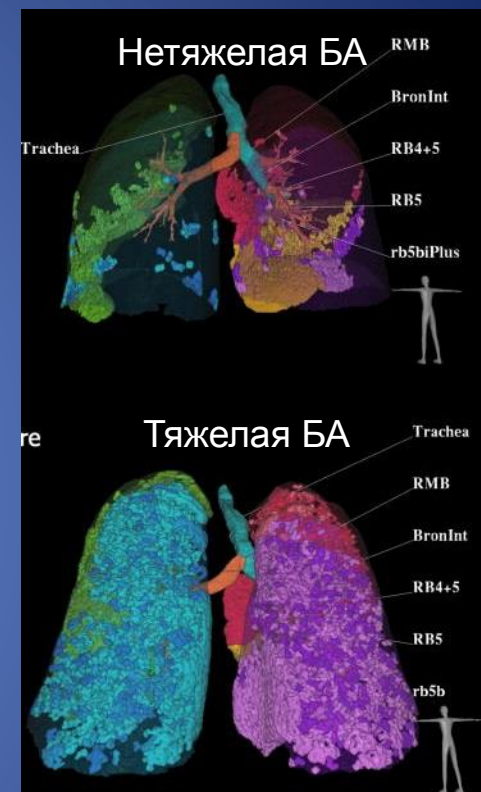
- Временное удвоение дозы ингаляционных кортикостероидов не показало свою эффективность и больше не рекомендуется (уровень доказательности А).
- При ухудшении контроля астмы может быть эффективно повышение дозы ИГКС в 4 раза.
- Четырехкратное увеличение дозы ИГКС эквивалентно короткому курсу пероральных кортикостероидов (уровень доказательности А).
- Высокие дозы ИГКС назначаются в течении 7-14 дней, но для стандартизации подходов к терапии требуются дополнительные исследования

Малые дыхательные пути



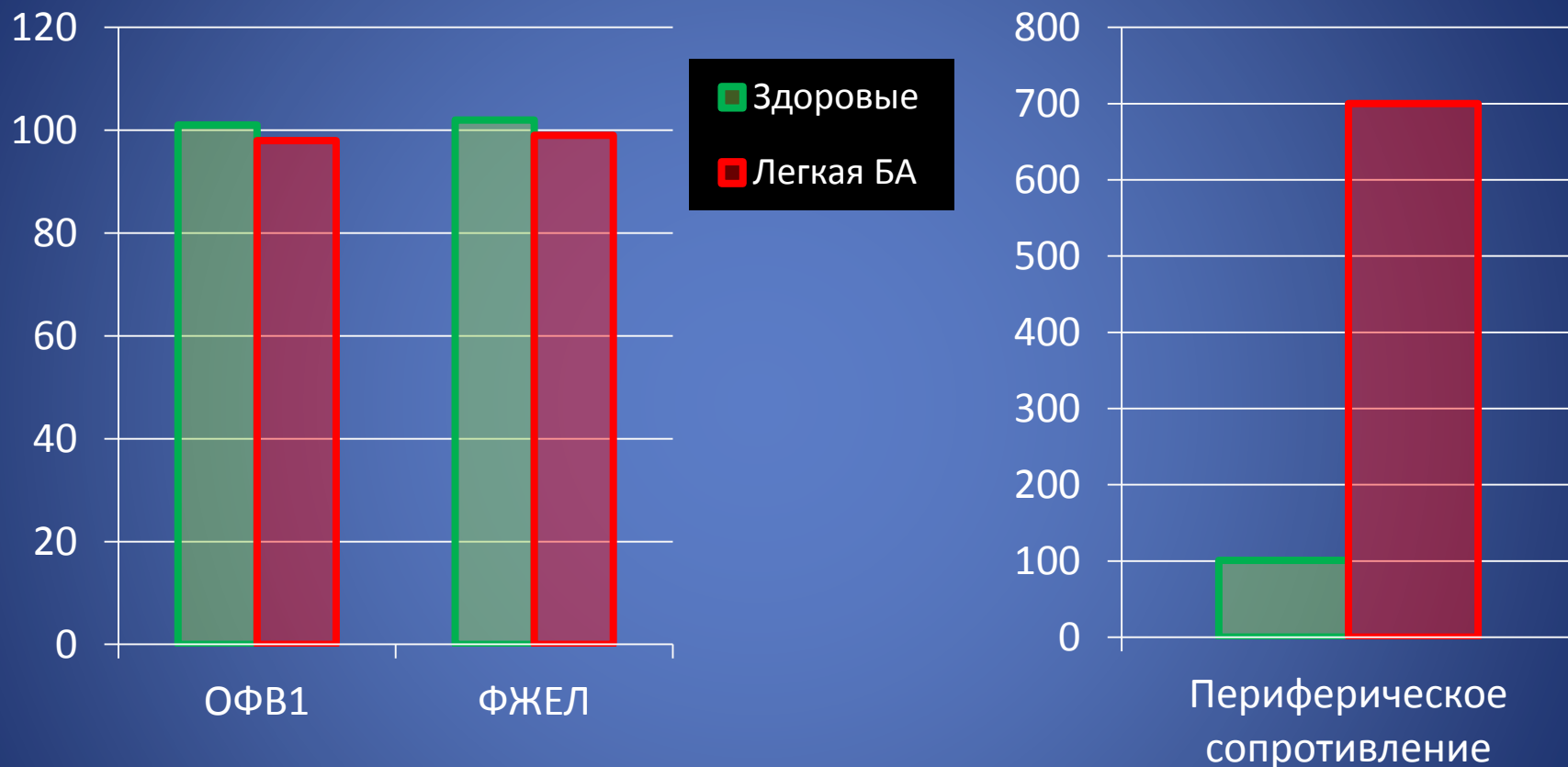
❖ Малые дыхательные пути (МДП) – периферические бронхиолы диаметром ≤ 2 мм.

Изменения малых дыхательных путей при БА



Выраженность воздушных «ловушек» при БА по данным количественного КТ-анализа (Busacker A. et al., 2009).

МДП - немая зона легких?



Сравнение группы пациентов с легкой БА и здоровых добровольцев: а) спирометрия; б) прямое измерение периферического сопротивления дыхательных путей при бронхоскопии.

Как клинически оценить изменения МДП?

Спирометрия

- ❖ ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
- ❖ FEF_{25-75} – средний экспираторный поток на уровне 25–75% ФЖЕЛ.

Бодиплетизмография

Признаки гиперинфляции легких (воздушных «ловушек»):

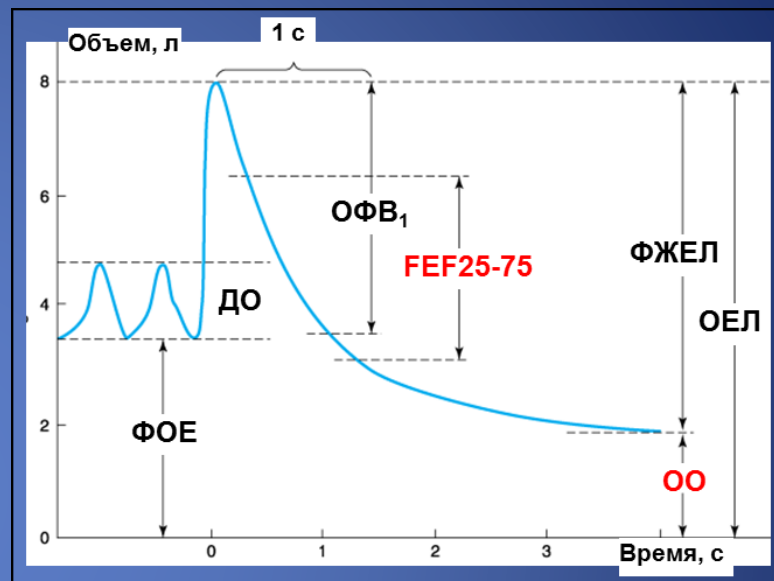
- ❖ увеличение общей емкости легких (ОЕЛ)
- ❖ увеличение остаточного объема (ОО) и $ОО/ОЕЛ$
- ❖ увеличение функциональной остаточной емкости (ФОЕ)

Импульсная осциллометрия

- ❖ Периферическое сопротивление

Методы вымывания азота

- ❖ с одиночным вдохом (емкость и объем закрытия)
- ❖ с множественными вдохами



Бронхиальная гиперреактивность

- ❖ провокационные тесты

Выдыхаемый оксид азота

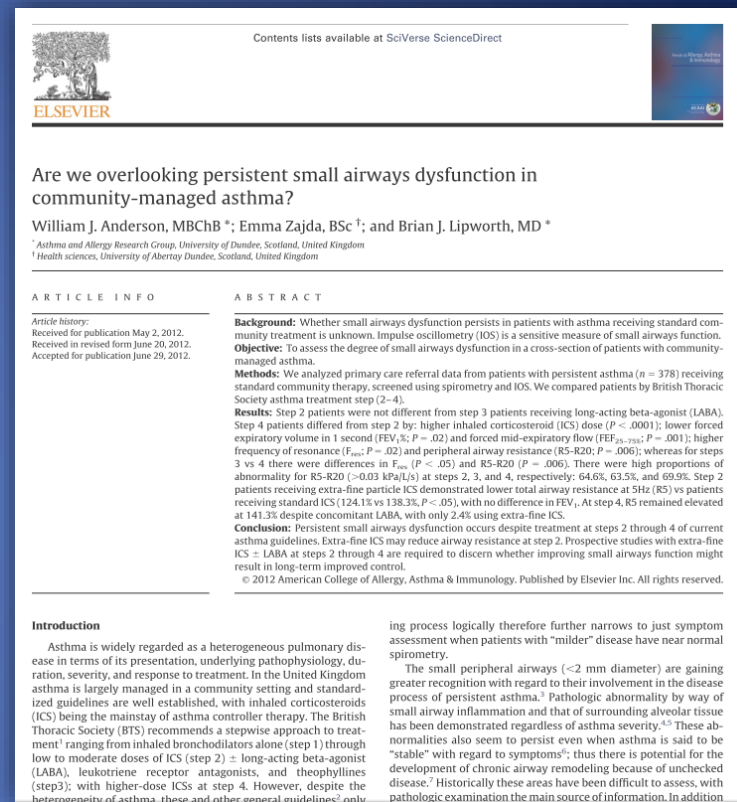
- ❖ альвеолярная фракция

Имидж-диагностика

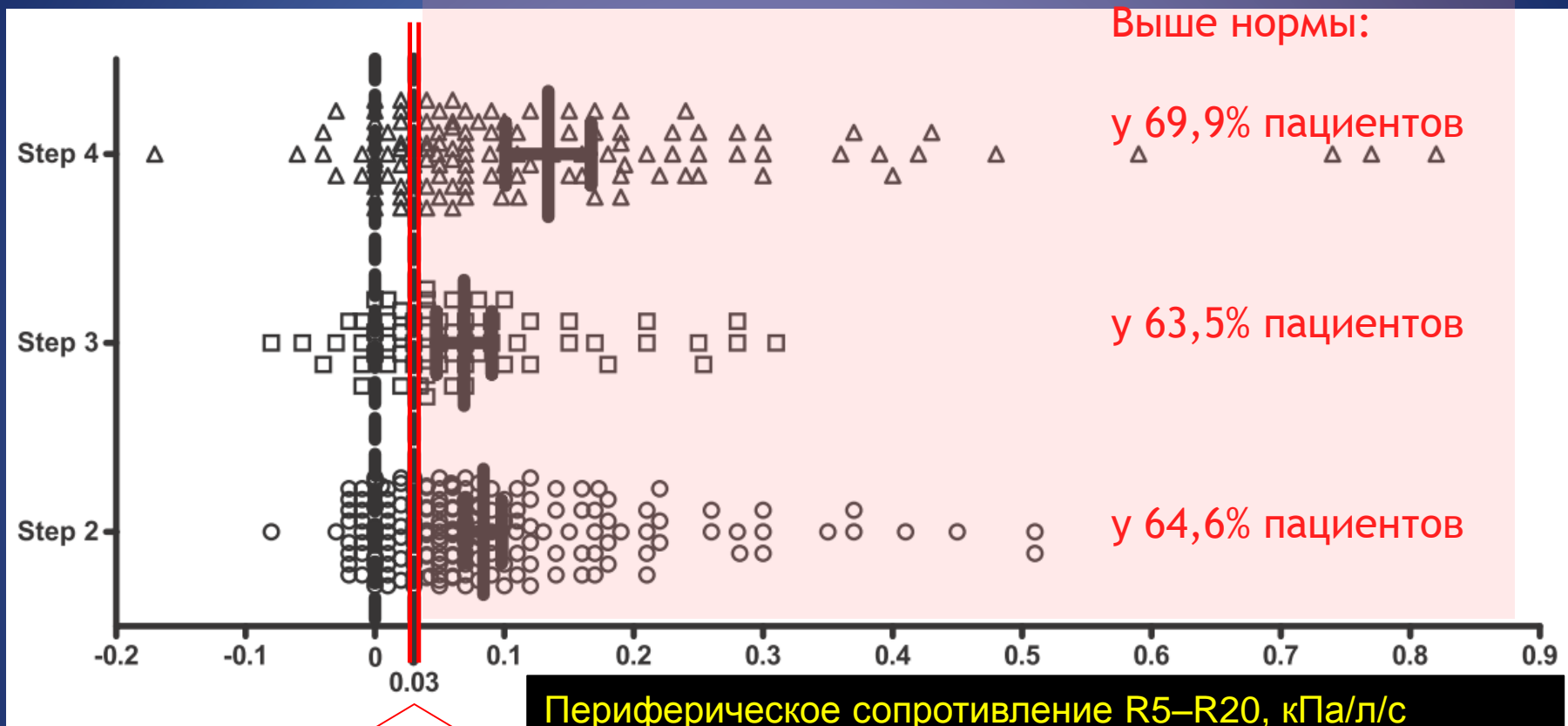
- ❖ КТВР, МРТ с поляризованными газами

Насколько распространено поражение МДП у больных БА в реальной практике?

- ❖ Ретроспективное поперечное исследование
- ❖ Проанализированы данные 378 взрослых больных персистирующей БА (степень 2-4 рекомендаций BTS), направленных в университетскую клинику на фоне стандартной терапии
- ❖ Обследование:
 - спирометрия с оценкой ОФВ1 и FEF25-75 (средний экспираторный поток на уровне 25-75% ФЖЕЛ)
 - импульсная осциллометрия с оценкой общего сопротивления (R5) и периферического сопротивления (R5–R20)
- ❖ Цель - оценить частоту поражения МДП на различных степенях терапии и наличие связи с применением обычных или экстрамелкодисперсных (ЭМД) ИГКС и комбинаций ИГКС/ДДБА.



Насколько распространено поражение МДП у больных БА в реальной практике?



Выше нормы:

у 69,9% пациентов

у 63,5% пациентов

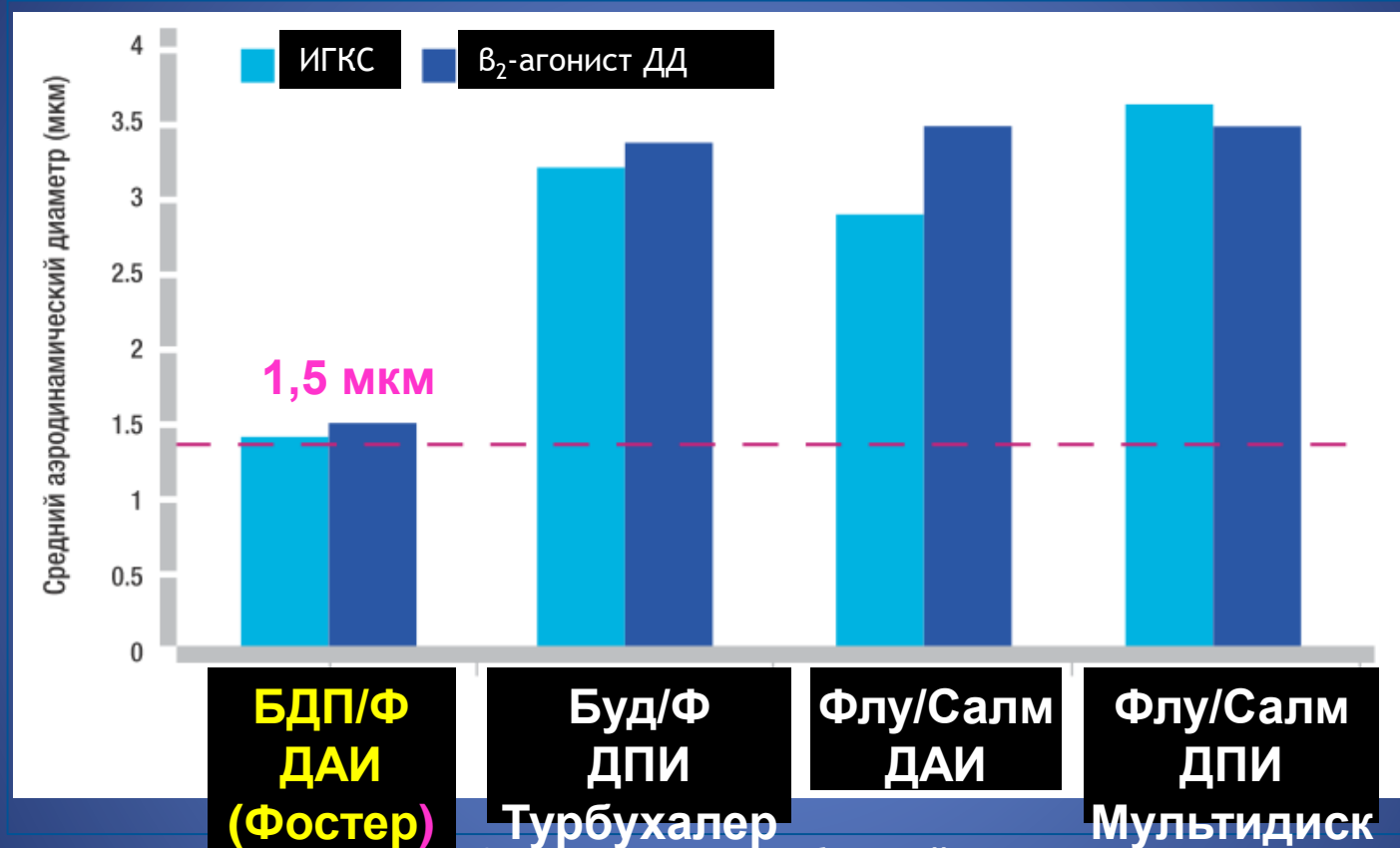
у 64,6% пациентов

Периферическое сопротивление R5–R20, кПа/л/с

Верхняя
граница
нормы

Поражение МДП выявлено у 2/3 больных БА на всех ступенях терапии

Размеры частиц аэрозоля, образуемого различными фиксированными комбинациями



Размеры частиц аэрозоля фиксированных комбинаций

ИГКС + β₂-агонист длительного действия.

БДП/Ф – беклометазона дипропионат/формотерол

Буд/Ф – будесонид/формотерол

Флу/Салм – флутиказон/салметерол

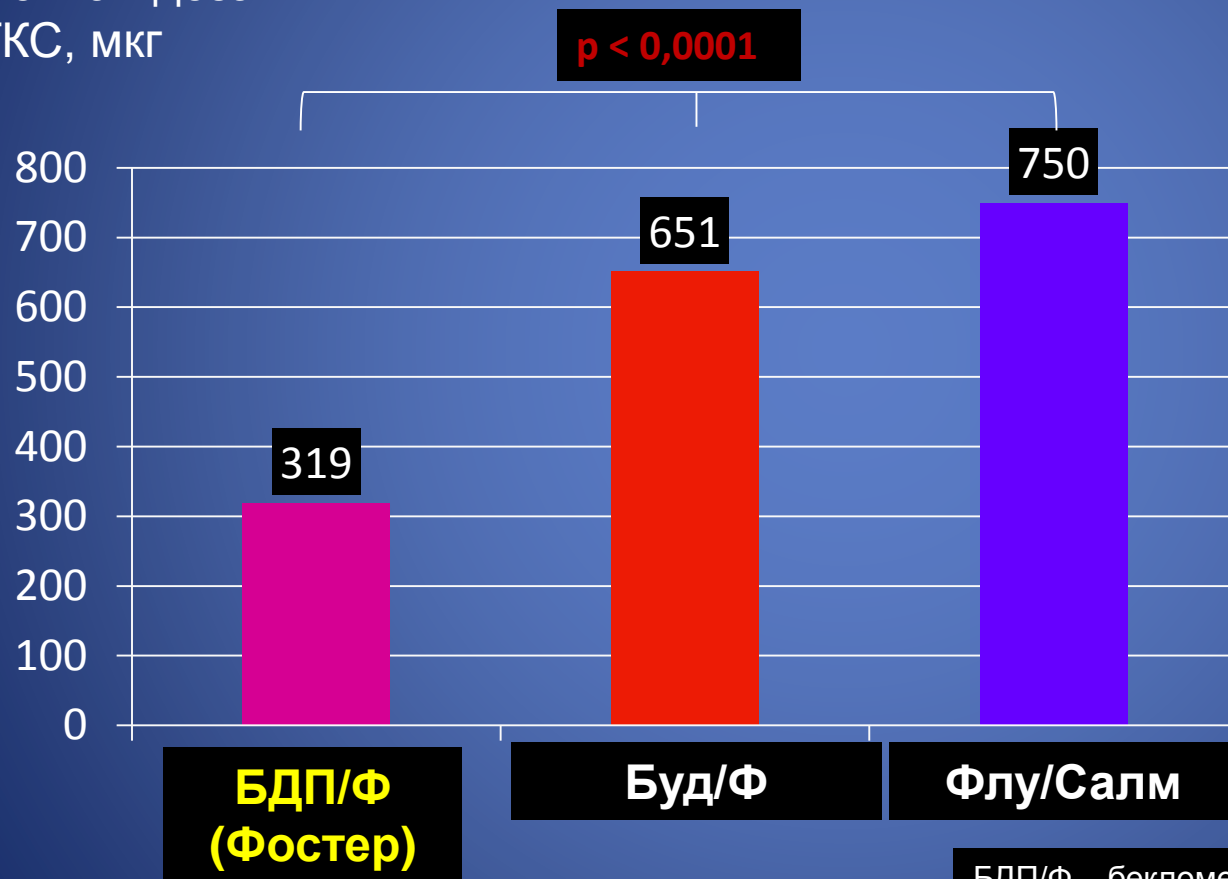
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

ДПИ – дозированный порошковый ингалятор

ДД – длительного действия

Перспективная фаза исследования PRISMA: дозы ИГКС

Средняя
суточная доза
ИГКС, мкг



Фостер
обеспечивает
лучший контроль БА
при более низкой
суточной дозе ИГКС

БДП/Ф – беклометазона дипропионат/формотерол
Буд/Ф – будесонид/формотерол
Флу/Салм – флутиказон/салметерол

Основные показания для назначения экстрамелкодисперсных аэрозолей ИГКС и ИГКС/ДДБА у больных БА

1. Фенотипы БА с преимущественным вовлечением малых дыхательных путей:
 - ❖ БА, трудная для контроля, с частыми обострениями (2 и более обострений в год);
 - ❖ БА у курильщиков и бывших курильщиков;
 - ❖ сочетание БА и ХОБЛ;
 - ❖ БА у пожилых людей;
 - ❖ БА с фиксированной обструкцией.
2. Недостаточный эффект от терапии другими ИГКС или ИГКС/ДДБА.
3. Развитие местных нежелательных эффектов (дисфония, кандидоз, кашель и др.) от других форм ИГКС или возможность их развития у пациентов из группы риска (с высокой голосовой нагрузкой).
4. БА с функциональными признаками поражения малых дыхательных путей, подтвержденными при спирометрии, бодиплетизмографии или компьютерной томографии.



МОНТЕЛУКАСТ

Высокая степень сродства и избирательность по отношению к CysLT1 рецепторам

Бронходилатация

Снижение количества эозинофилов

Уменьшение дневных и ночных симптомов БА

Увеличение объема форсированного выдоха

Увеличение максимальной объемной скорости выдоха

Улучшение контроля бронхиальной астмы

Снижение потребности в β -агонистах

ПОКАЗАНИЯ



Для лечения бронхиальной астмы:

В качестве альтернативной терапии

вместо низких доз ИГКС для пациентов с персистирующей бронхиальной астмой **легкой** степени тяжести;

В качестве дополнительной терапии:

• для лечения персистирующей бронхиальной астмы **легкой и средней** степени тяжести у пациентов, заболевание которых не контролируется приемом ИГКС и используемые при необходимости β -агонисты кратковременного действия не обеспечивают должного клинического эффекта;

• для пациентов, не способных применять ингаляционные глюкокортикостероиды.

Для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой

Изменение объема терапии при потере контроля над астмой

Inhaled glucocorticosteroids. Temporarily doubling the dose of inhaled glucocorticosteroids has not been demonstrated to be effective, and is no longer recommended^{194,196} (**Evidence A**). However, there is emerging evidence that quadrupling the dose of inhaled glucocorticosteroid might be effective when asthma control starts to deteriorate, if doubling the dose does not work³⁸¹. A four-fold or greater increase has been demonstrated to be equivalent to a short course of oral glucocorticosteroids in adult patients with an acute deterioration¹⁹⁵ (**Evidence A**). The higher dose should be maintained for seven to fourteen days but more research is needed in both adults and children to standardize the approach.

Ингаляционные кортикостероиды.

- Временное удвоение дозы ингаляционных кортикостероидов не показало свою эффективность и больше не рекомендуется (уровень доказательности А).
- При ухудшении контроля астмы может быть эффективно повышение дозы ИГКС в 4 раза.
- Четырехкратное увеличение дозы ИГКС эквивалентно короткому курсу пероральных кортикостероидов (уровень доказательности А).
- Высокие дозы ИГКС назначаются в течении 7-14 дней, но для стандартизации подходов к терапии требуются дополнительные исследования

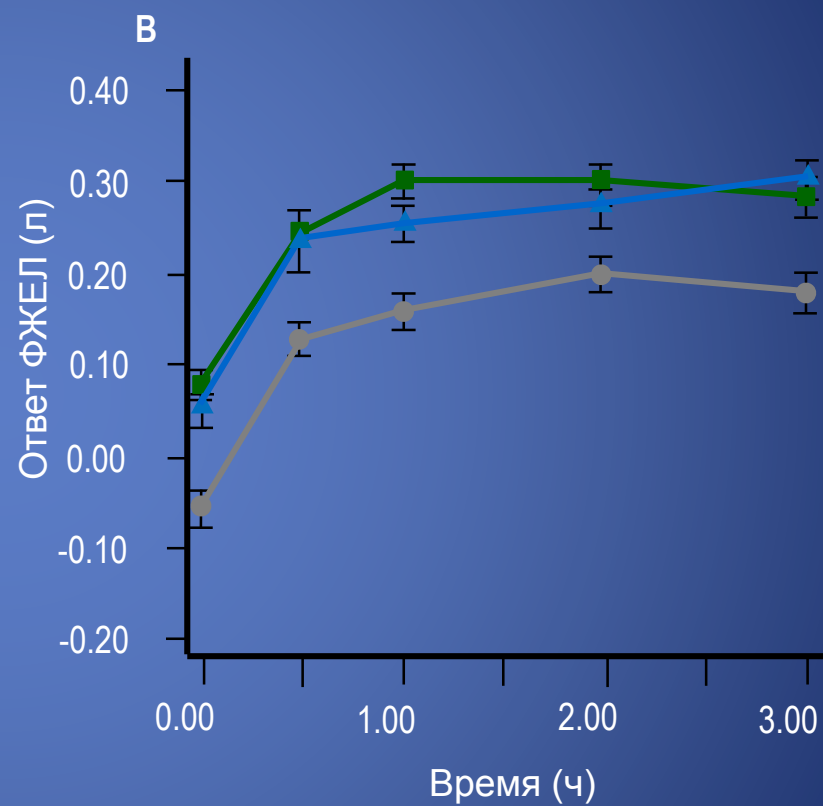
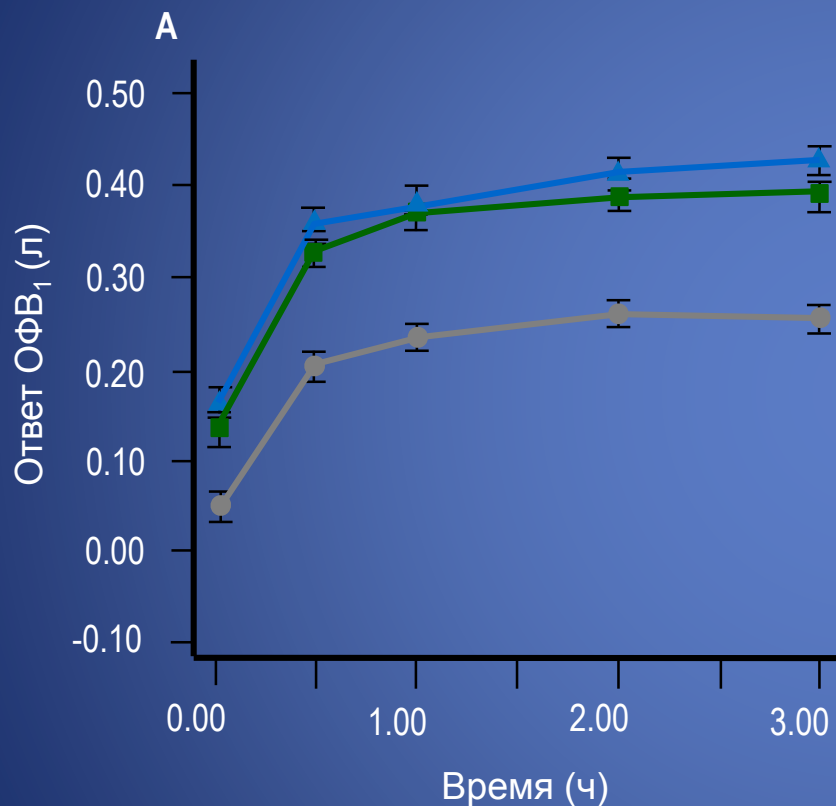
Монотерапия низкими дозами ИГКС при достижении контроля астмы

Where control is achieved at a low-dose of inhaled glucocorticosteroids alone, in most patients treatment may be switched to **once-daily dosing**^{192,193} (**Evidence A**).

При достижении контроля астмы на низких дозах ИГКС, большинство пациентов могут принимать эти препараты 1 раз в сутки (уровень доказательности А)

Тиотропия бромид (Респимат®) в дополнение к ИГКС/ДДБА при тяжелой астме

Ответ скорректир. сред. ОФВ₁ (А) и ФЖЕЛ (В) 0-3 часа на Неделе 8 (ДПА)



Лечение —●— ИГКС/ДДБА+плацебо —■— ИГКС/ДДБА + тиотропий 5мкг —▲— ИГКС/ДДБА + тиотропий 10мкг

Планки погрешностей обозначают стандартные погрешности среднего.

Фенотип ТРБА		ГЗБА	+ХОБЛ
GINA (ступень)		IV-V	IV-V
мРНК ГРβ		Мифепристон (RU 486)	Макролиды
MDR1	3435C	Циклесонид Лотепреднол этобонат НО-ГКС Диссоциированные ГКС (SEGRA)	Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (Циломиласт, Рофлумиласт)
NR3C1	363SN	Витамин D3 (Кальцитриол) PSC 435	
ADRB2	27GluGlu	ИГКС+ДДБА УДБА (Индакатерол, Кармотерол, GSK159797, GSK642444)	Холинолитики (Спирива)
	16GlyGly		
	27GlnGln		
	16ArgArg	Холинолитики ДДБА	
IL4	-589T	Антагонисты IL4R (Amg-317) Антитела к IL4, IL13 (Питракинра) Олигонуклеотиды RASON (respirable antisense oligonucleotides) против IL4, IL13, p65NF-Кβ, GATA3	
IL13	130Gln	Рибозимы (расщепление мРНК генов IL4, NF-Кβ) Ингибиторы p38 MAP-киназы, NF-Кβ (IKKβ, IKK2) Интерферирующие РНК (IL4, IL13, NF-Кβ)	

- Чтобы быть врачом, недостаточно научиться заимствовать мысли из чужих сочинений. Нужно самому понимать и уметь рассуждать.
- Парацельс из Гогенгейма

Спасибо за внимание!

