

Современная терапия бронхиальной астмы с учётом потребностей и предпочтений пациента

Лектор: врач-пульмонолог ЦГКБ, Гайкова О.В

РАЗДВИГАЕМ
ГРАНИЦЫ

ТЕРАПИИ АСТМЫ

ДЫШАТЬ ЛЕГКО
В ПРИВЫЧНОМ
РИТМЕ ЖИЗНИ

Симбикорт®
будесонид/формотерол

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

По крайней мере, 348 млн. пациентов во всем мире страдают БА . В РФ, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля заболевания. Однако существенная часть пациентов (20–30%) имеет трудные для терапии фенотипы БА (тяжелая атопическая БА, БА при ожирении, БА у курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией) и может быть рефрактерна к традиционной терапии. У них отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью. В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю пациентов с обострением БА приходится до 12% всех обращений, из них 20– 30% нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, и около 4-7% – в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) . Около 5% всех пациентов с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Инструментальные диагностические исследования для подтверждения диагноза БА

Спирометрия (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов, исследование дыхательных объемов при провокации физической нагрузкой).

Исследование бронхиальной гиперреактивности (обычно выявление БГР основано на измерении ответа показателя ОФВ1 на ингаляцию повышающихся концентраций метахолина. Ответ рассчитывается в виде концентрации (или дозы) провокационного агента, вызывающего 20% падение показателя ОФВ1).

Мониторирование исследований пиковой скорости выдоха с помощью Пикфлоуметра.

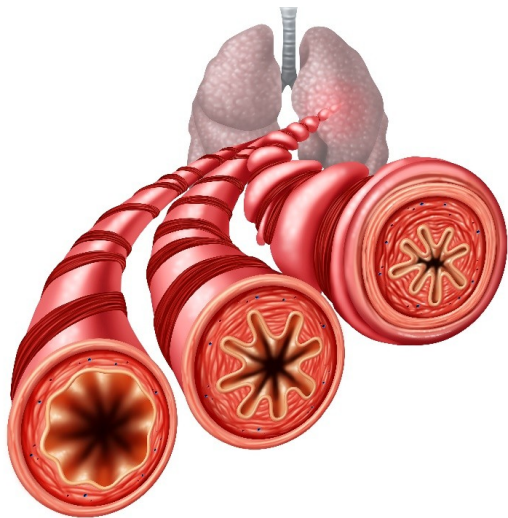
Увеличивайте объем терапии до улучшения контроля

Уменьшайте объем терапии до минимального, поддерживающего контроль

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
<p>Предпочтительная терапия: Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности*</p>	<p>Предпочтительная терапия: Ежедневно низкие дозы ИГКС или низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности*</p> <p>Другие варианты: Антагонисты лейкотриеновых рецепторов Низкие дозы теофиллина</p>	<p>Предпочтительная терапия: Низкие дозы ИГКС/ДДБА</p> <p>Другие варианты: Средние дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС + тиротропия бромид** Низкие дозы ИГКС + АЛТР Низкие дозы ИГКС + теофиллин**** замедленного высвобождения</p>	<p>Предпочтительная терапия: Средние дозы ИГКС/ДДБА или фиксированная комбинация низких/средних доз ИГКС/ДДБА/ДДАХ**</p> <p>Другие варианты: Добавить тиротропия бромид** к комбинации ИГКС/ДДБА Высокие дозы ИГКС + АЛТР Высокие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения</p>	<p>Предпочтительная терапия: Высокие дозы ИГКС/ДДБА или фиксированная комбинация в высокой дозе ИГКС/ДДБА/ДДАХ**</p> <p>Тиротропия бромид** в сочетании с ИГКС/ДДБА</p> <p>Оценка фенотипа и дополнительная терапия:</p>
<p>Предпочтительный препарат для купирования симптомов: низкие дозы ИГКС-КДБА*</p>		<p>Предпочтительный препарат для купирования симптомов: низкие дозы будесонид+формотерола** или безпаметазол+формотерола**†</p>		
<p>Другая терапия по потребности: КДБА</p>				

Степень тяжести	Критерии
Легкое обострение БА или обострение БА средней степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Усиление симптомов ➤ ПСВ ~ 50-75% от лучшего или расчетного результата ➤ Повышение частоты использования препаратов скорой помощи $\geq 50\%$ или дополнительное их применение в форме небулайзера ➤ Ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов БА и требующие применения препаратов скорой помощи
Тяжелое обострение БА	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ПСВ ~ 33-50% от лучших значений ➤ Частота дыхания ≥ 25 мин⁻¹ ➤ Пульс ≥ 110 мин⁻¹ ➤ Невозможность произнести фразу на одном выдохе
Жизнеугрожающая астма	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ПСВ < 33% от лучших значений ➤ SpO₂ < 92% ➤ PaO₂ < 60 мм рт.ст. ➤ Нормокапния (PaCO₂ 35-45 мм рт.ст.) ➤ "Немое" легкое ➤ Цианоз ➤ Слабые дыхательные усилия ➤ Брадикардия ➤ Гипотензия ➤ Утомление ➤ Оглушение ➤ Кома
Астма, близкая к фатальной	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Гиперкапния (PaCO₂ > 45 мм рт.ст.) и/или ➤ Потребность в проведении механической вентиляции легких

Короткодействующие бронхолитики были первой линией терапии и купирования симптомов бронхиальной астмы в течение 50 лет. Почему с 2019 года отношение к ним радикально изменилось?



Почему короткодействующие бронхолитики так долго были первой линией терапии?

Изначально считалось, что в основе патогенеза БА лежит бронхоспазм

Современная точка зрения на патогенез БА:

В основе патогенеза БА лежит хроническое воспаление дыхательных путей, встречающееся у большинства пациентов с БА, даже у лиц с легким течением или редкими симптомами.



Для безопасности пациентов монотерапия КДБА более не рекомендуется⁴

- В настоящее время всем взрослым и подросткам с БА рекомендуется применять противовоспалительную терапию (низкие дозы ИГКС) симптоматически или регулярно для снижения риска тяжелых обострений БА
- **Монотерапия КДБА более не рекомендуется¹**
- **Чрезмерное использование КДБА является небезопасным:**
 - ✓ **выдача ≥ 3 ингаляторов КДБА в год увеличивает риск обострений БА²**
 - ✓ **применение ≥ 12 ингаляторов КДБА в год связано с повышенным риском смерти по причине БА³**



КДБА - короткодействующие β_2 -агонисты
БА – бронхиальная астма
РРО – Российское респираторное общество

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022. [Электронный ресурс].06.05.2022 URL: <http://www.ginasthma.org>
2. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, et al. Short-acting β_2 -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109:403-407.
3. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:842-846.
4. Бронхиальная астма. Федеральных клинических рекомендаций Российского респираторного общества (РРО) 2019 г. [Электронный ресурс]. 26.01.2022. URL <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

Есть ли принципиальные отличия между различными скоропомощными ингаляторами (без ИГКС в составе) с точки зрения повышенного риска обострений и смерти для пациентов с БА при их чрезмерном использовании без ИГКС?



сальбутамол



Ипратропия бромид/фенотерол



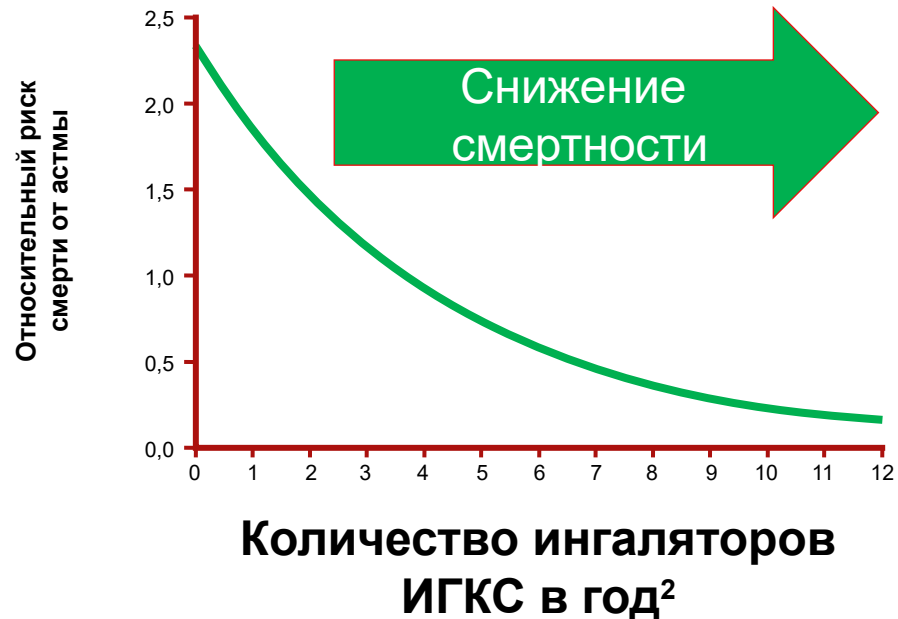
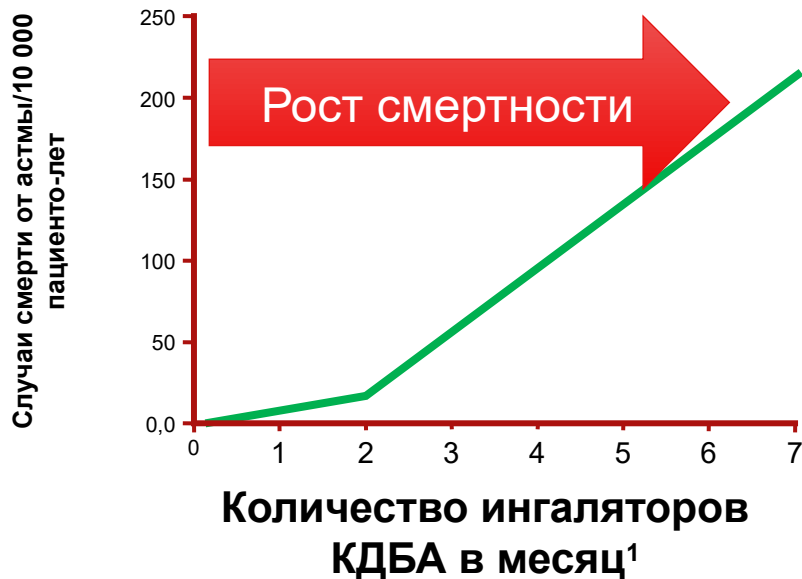
фенотерол

**Скорпомощные ингаляторы,
НЕ содержащие ИГКС
могут увеличивать риск
обострений и смерти пациентов
с БА при чрезмерном
использовании без ИГКС ¹⁻⁴**

БА - бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид

1. Reddel H. et al.. BMJ Open 2017 Sep 25;7(9)
2. Ringbaek T. et al. Resp Med. 2003;97:264–72.
3. Patel M. et.al. NPJ Prim Care Respir Med. 2015; 25: 14099.
4. Grant I. W. Thorax. 1998 Jan; 53(1): 77.

Чрезмерная зависимость от короткодействующих бронхолитиков в ущерб использованию поддерживающей терапии ИГКС связана с повышенным риском смерти от БА по причине недостаточного лечения воспаления¹⁻³



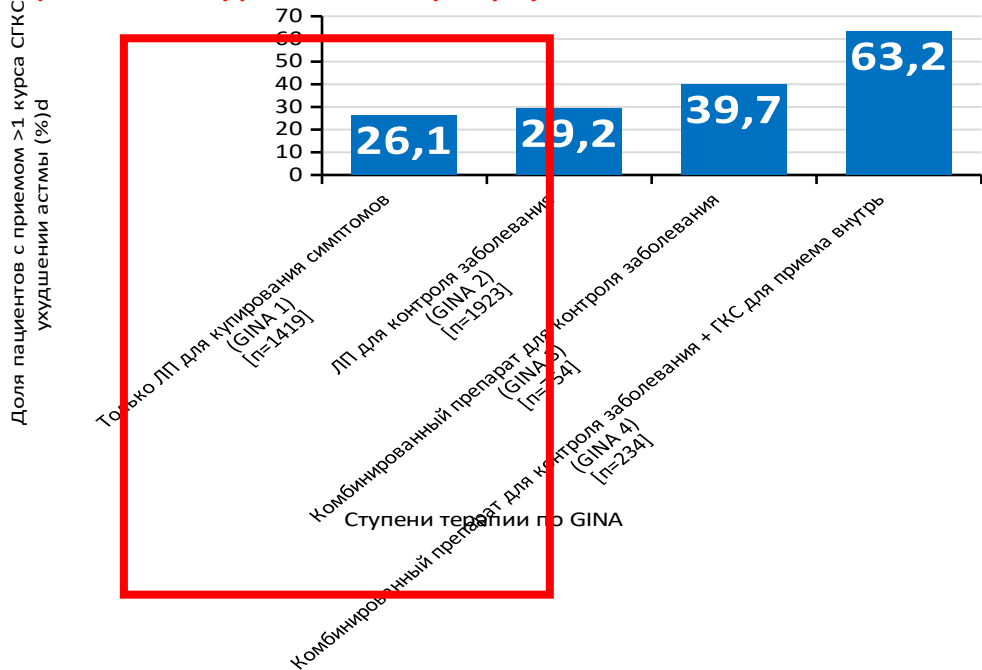
БА – бронхиальная астма

ИГКС, ингаляционный глюкокортикостероид; КДБА β_2 -адреномиметик короткого действия.

1. Suissa S et al. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 604-10; 2. Suissa S et al. N Engl J Med 2000; 343: 332-6; 3. Buhl R et al. Respir Res 2012; 13: 59.

Риск тяжелых обострений астмы наблюдается при любой степени тяжести заболевания¹

Прием ≥ 1 курса СГКС при ухудшении БА¹



Даже среди пациентов с легкой БА, на 1-2 ступени терапии по GINA
КАЖДЫЙ ЧЕТВЕРТЫЙ
переносит тяжелые обострения в течение года

Наиболее распространённые моно-ИГКС (беклометазон, флутиказон) выпускаются в виде ДАИ.^{1,2} Каждый второй пациент с бронхиальной астмой на моно-ИГКС ДАИ может быть не привержен лечению³

**БОЛЕЕ ПОЛОВИНЫ
ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ
пациентов с
бронхиальной астмой
на моно-ИГКС связаны
с низкой
приверженностью к
лечению³**



БА -бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор

Лечение обострения БА на госпитальном этапе:

Целями лечения обострений БА является как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов.

При легком и среднетяжелом обострении БА всем пациентам рекомендуется многократное применение ингаляционных КДБА или комбинаций КДБА и ипратропия бромида. Использование комбинации КБДА и ипратропия бромида** сопровождается снижением частоты госпитализаций и более выраженным улучшением ПСВ и ОФВ1. У детей и взрослых с легким и умеренным обострением БА рекомендуется в качестве устройства доставки для короткодействующих бронхолитиков (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) ДАИ + спейсер или небулайзер с подбором дозы в соответствии с эффектом терапии.

В ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЙ БА ингаляционные ГКС при назначении в высоких дозах через небулайзер могут служить альтернативой системным ГКС¹

Преимущества небулизированных ИГКС в лечении обострений БА:

1. Быстрое купирование симптомов обострения и улучшение дыхательной функции²⁻⁴
2. Доставка лекарственного препарата непосредственно в дыхательные пути⁵
3. Минимальные системные побочные реакции⁶
4. Возможность проведения терапии в домашних условиях

БА – бронхиальная астма. ГКС - глюкокортикостероиды

1. В.В. Архипов Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов. Практическая пульмонология 2014;1:57-64.

2. Higenbottam et al. BioDrugs 2000;14: 247–254

3. Saito M., Kikuchi Y. et al. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2017;49(1):22-7.

4. Mirici et al. Clin Drug Invest. 2003;23:55-62.

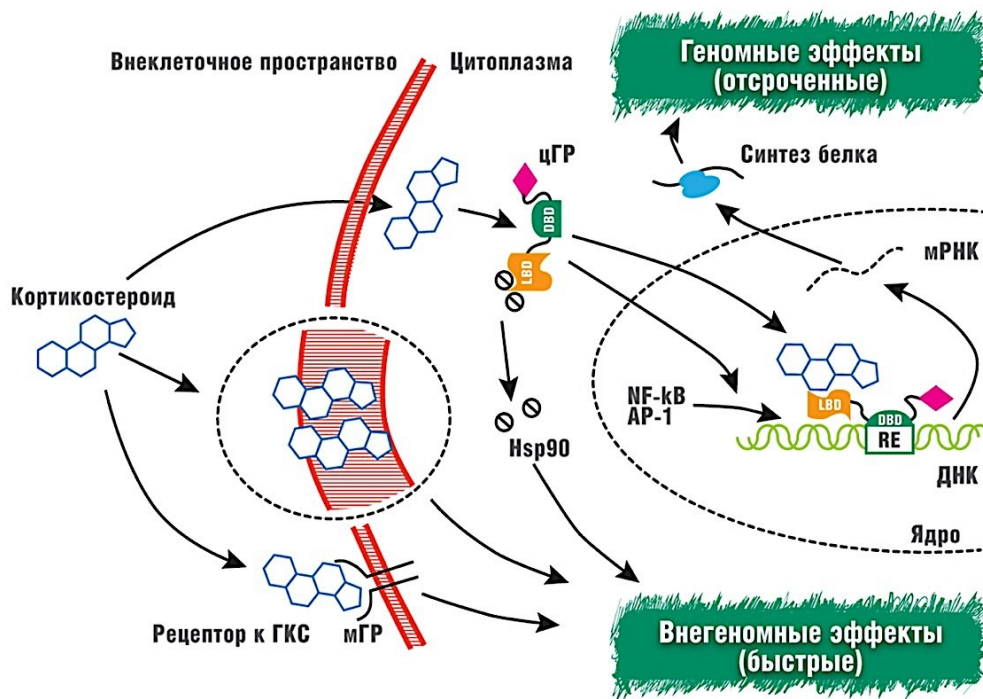
5. Н.М. Ненашева и соав. Возможности небулайзерной терапии бронхиальной астмы. Эффективная фармакотерапия 2018; 6:30-39.

6. Morice AH, Morris D, Lawson-Matthew P. A comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of exacerbations of obstructive pulmonary disease. Clin Pharmacol Ther. 1996 Dec; 60(6):675-8

Начало действия высоких доз ИГКС уже через несколько минут

Высокие дозы ИГКС активируют внегеномный механизм действия ИГКС.

В результате этого высокие дозы ИГКС действуют быстро:



**Начало действия ИГКС
через 1 час
и развитие максимального
эффекта через 1-2 недели
в результате соединения
с кортикостероидным
рецептором (ГКС-рецептор)
внутри клетки**

**Начало действия
ЧЕРЕЗ НЕСКОЛЬКО МИНУТ
в результате
взаимодействия
с EMT-каналами
на поверхности клеток**

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, мГР – мембранный глюкокортикостероидный рецептор; цГР – цитоплазмальный глюкокортикостероидный рецептор; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; LBD – лиганд-связывающий домен; DBD – ДНК-связывающий домен.

СГКС рекомендуется использовать для лечения всех обострений БА, кроме самых легких.

Назначение СГКС особенно показано, если начальная терапия селективными бета2-адреномиметиками в форме для ингаляций не обеспечила длительного улучшения; обострение развилось у пациента, уже получающего пероральные ГКС; предшествующие обострения требовали назначения пероральных ГКС.

Пероральные ГКС обычно не уступают по эффективности внутривенным ГКС и являются предпочтительными средствами.

Лечение тяжелых обострений БА рекомендуется проводить в стационарах с наличием ОРИТ.

Дополнительные методы лечения БА(метод успешно применяется в ЦГКБ):

Плазмаферез – это **метод очистки крови путем избирательного удаления из нее плазмы**. Процедура относится к экстракорпоральным методам сорбции, то есть, она проводится вне организма пациента.

В ряде исследований показана высокая эффективность лечебного плазмафереза у больных бронхиальной астмы (БА). Показания к применению плазмафереза у больных БА могут быть самыми широкими и не требуют отмены базисной терапии.

Плазмаферез был впервые применен у больных БА С. Сагшап в 1978 году. Использование плазмафереза в первую очередь связывали с механическим удалением токсических веществ.

Дальнейшие исследования показали, что многогранность лечебного действия плазмафереза нельзя объяснить исключительно механическим действием. В удаленной плазме находятся не только иммунные комплексы (ИК), но и продукты метаболизма различных клеток, а также биологически активные вещества. Снижение концентрации медиаторов воспаления ведет к восстановлению β_2 -адренергической рецепции, уменьшает резистентность к бронхолитикам. Удаление плазмы при плазмаферезе способствует нормализации процессов перекисного окисления липидов и повышает активность антиоксидантной системы.

Особенность плазмафереза при бронхиальной астме

Его непосредственное лечебное действие. 83% пациентов отмечают клиническое улучшение непосредственно после первой процедуры. Еще одна особенность – частое ухудшение общего состояния, необходимость в дополнительном использовании β_2 -симпатомиметиков через 2-3 ч после первого сеанса плазмафереза. Как правило, такое явление носит кратковременный характер и не требует изменения базисной терапии.

Последующие сеансы плазмафереза приводят к стабилизации состояния и дальнейшему клиническому улучшению, что связано, с более полной эфферентной терапией и удалением из организма антигенов-аллергенов, блокирующих рецепторы антител, продуктов тканевой деградаци, ЦИК, лейкотриенов.

После сеанса плазмафереза улучшение клинических проявлений заболевания сохраняется в среднем 2-3 дня, максимум 7 дней. Интервал между процедурами плазмафереза в 2-3 дня наиболее целесообразен. Увеличение интервала между сеансами более 5-6 дней ухудшает результаты лечения.

Один курс плазмафереза обычно включает от трех до пяти процедур, что зависит от индивидуальных особенностей течения заболевания, лабораторных показателей. В среднем удаляется за курс около 3 л плазмы, что составляет 1-1,5 ОЦП. При таком режиме плазмафереза не отмечаются существенные сдвиги в белковом спектре крови, электролитах, свертывающей системе крови.

Клиническое улучшение после проведенного курса плазмафереза достигает: от 6 месяцев до года, что определяется сроком накопления патологических продуктов в организме, таких, как ЦИК, цитотоксические лимфоциты, провоспалительные цитокины.

Многие пациенты отмечают повышение эффективности β 2-симпатомиметиков короткого действия после окончания курса плазмафереза. Динамика функции внешнего дыхания (ФВД) как объективный показатель эффективности лечения.

После окончания курса плазмафереза объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) увеличивается в среднем на 10,8% по сравнению с исходным. Другие показатели ФВД коррелируют с ОФВ1.

Лучшие показатели можно ожидать у пациентов с изначально высоким уровнем ЦИК и иммуноглобулина E (IgE). У этих больных положительная динамика симптомов заболевания отмечается после 1-2-го сеансов. Выраженность положительной клинической динамики находится в прямой зависимости от степени их исходного повышения.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !!

