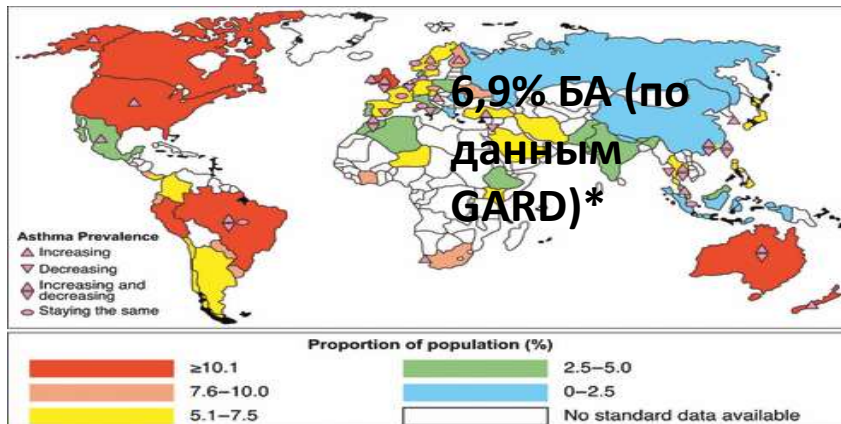


***Современная
стратегия лечения
бронхиальной астмы***



**Главный пульмонолог
Новосибирской области
профессор,
д.м.н. **Куделя Л.М.**
Новосибирск, 2015**



**По данным ВОЗ в мире
300 млн человек страдают БА**

**В РФ 7 млн человек страдают БА (по данным
эпидемиологических исследований)**

По данным Росстата в РФ 1374 123 больных БА



Распространенность БА: 0,96%

*БА – бронхиальная Астма

Данные МЗ РФ, 2012г.

Астма до сих пор остается «острой» проблемой

n=3 611 пациентов

«Скорпомощные»
ингаляторы

78% пациентов

Системные
гормональные
препараты

63% пациентов

Пропуски
работы/учебы

59% пациентов

Неконтролируемая
астма – это...

Антимикробные
препараты

76% пациентов

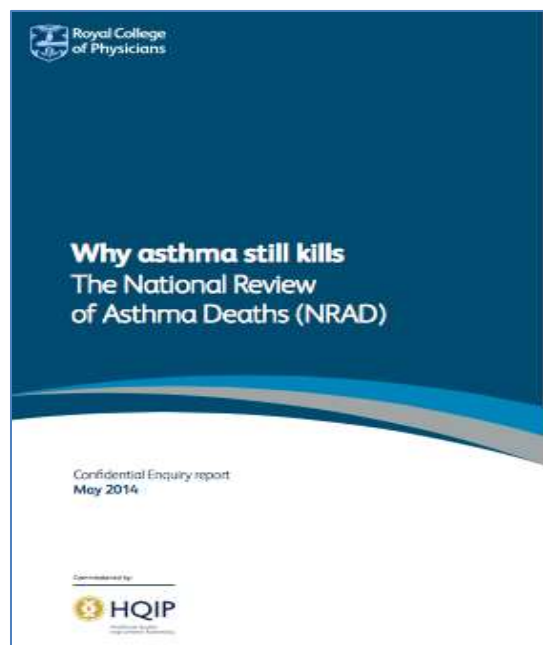
23% пациентов

Госпитализация

40% пациентов

Экстренная
помощь

Астма до сих пор «убивает»



- Проанализированы смертельные исходы от БА в UK с 02.2012 – 01.2013гг
- N=195
- 40% муж
- Возраст от 4 до 97 лет, средний возраст 58 лет
- Средний возраст установления Ds БА – 37 лет; у 70% >15 лет
- 19% - активные курильщики
- Психосоциальные факторы были значимы у 25%

Распределение смертельных исходов по локализации умерших

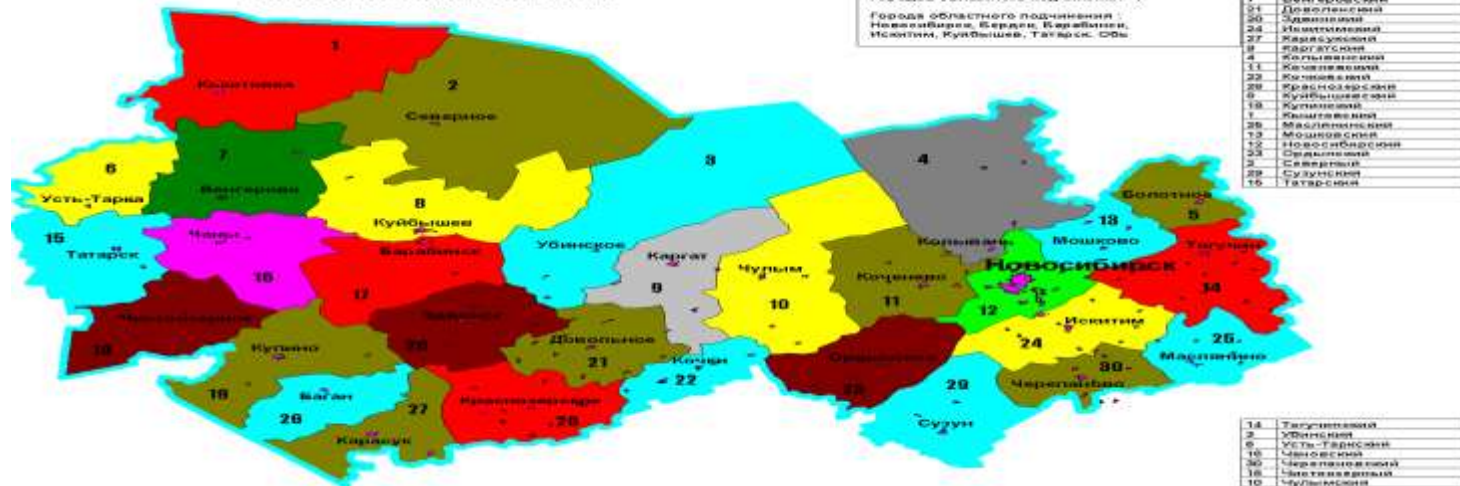


- В домашних условиях
- В условиях стационара
- Прочие

У 23% остановка дыхания произошла до госпитализации
65 (33%) умерли без обращения за медицинской помощью, из них только у 11 был индивидуальный план действий при астме
11% обратились за помощью, но умерли до момента ее оказания

- **NB! Более 50% больных умерших от астмы лечились от легкой или средне-тяжелой БА**
- **10% больных имели легкую БА**
- **50% - средне-тяжелую БА**
- **40% - тяжелую БА**

Административно-территориальное деление
Новосибирской области



- **За 2014 в НСО зарегистрировано 28444 больных БА/впервые выявлено 1932 больных БА**
- **Общая заболеваемость – 12,8 на 1000 (РФ-9,7; СФО -12,3)**
- **Первичная заболеваемость – 0,9 на 1000 (РФ-0,7; СФО-1,1)**
- **Распространенность 1,5%**
- **Эпидемиологические данные – 4,5%**
- **Смертность 1,6 на 100 тыс (РФ 1,2)**
- **Летальность 0,4%**

Характеристика умерших больных от БА за 2014 г.



- N=43, из них 28 больных (65,1%) умерли дома;
- Летальность 0,4% (15 больных)
- 27 (63%) женщины
- Возраст от 23 до 80 лет, средний возраст 57 лет
- Средний возраст установления Ds БА – 33 года; у 67% >16 лет
- 15 (35%) - активные курильщики
- Психосоциальные факторы были значимы у 24 (33%)
- 23 (53%) больных не наблюдались специалистами в последние 12 месяцев
- 14 (32,6%) больных - регулярная базисная терапия
- 43 (100%) больных – чрезмерное
- 100% применение короткодействующих бронхолитиков
- У 28 (65%) больных - бактериальная/вирусная инфекция
- У 2 (5%) больных - это была первая астматическая атака
- **NB! Более 30% умерших больных от БА лечились от средне-тяжелой БА**

Цели терапии БА



Цель лечения БА – достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием в течение длительного периода времени с учетом безопасности терапии, потенциальных нежелательных реакций и стоимости лечения

PPO, 2013

- Достижение **хорошего контроля симптомов астмы** и поддержание нормального уровня активности
- **Минимизация рисков** будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии

GINA, 2015

Достижение этих целей требует партнерства между пациентом и специалистами здравоохранения

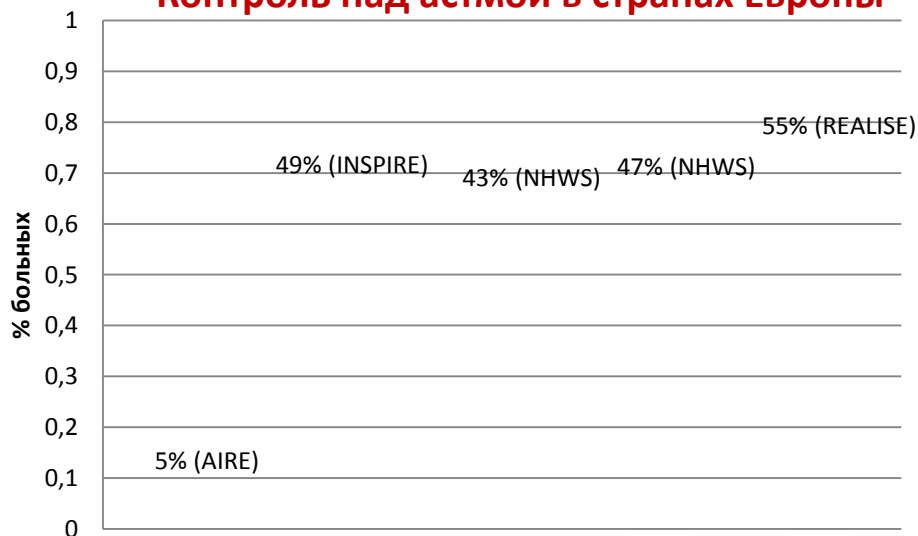
- Спросите пациента о его собственных целях в отношении астмы
- Необходима хорошая коммуникационная стратегия
- Следует учитывать систему здравоохранения, доступность лекарств, культурные и личные предпочтения и грамотность в вопросах здоровья

Клинический контроль астмы – это:

- ✓ Симптомы в дневное время - 2 и менее раз в неделю
- ✓ Нет ограничений ежедневной деятельности, включая физические упражнения
- ✓ Нет ночных пробуждений в связи с симптомами астмы
- ✓ Дополнительный прием КДБА 2 или менее раз в неделю (плановый прием перед физической нагрузкой не включается)
- ✓ Нормальная или близкая к норме функция легких
- ✓ Отсутствие факторов риска обострений, формирования фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов лекарств

За последние 10-15 лет увеличилась пропорция пациентов с контролируемой бронхиальной астмой в Европе и России

Контроль над астмой в странах Европы



Дата публикации

Контроль над астмой в России



Дата публикации

Rabe KF et al. Eur Respir J 2000; 16: 802-807
Partridge MR et al. BMC Pulmonary Medicine 2006;9:1-9.
Demoly P et al. Eur Respir Rev 2012; 21: 123, 66-74
Price D, et al. Primary Care Respiratory Medicine (2014) 24,
Article number: 14009; doi:10.1038/nrjpcrm.2014.9

Чучалин АГ, с соавт. Пульмонология, 2006; 6: 94-102
Архипов ВВ, с соавт. Пульмонология 2011; 6: 87-93
ГФК-Русь 2013 www.evrika.ru/show/6625/company_feed

GINA 2014,2015: оценка контроля



Контроль БА

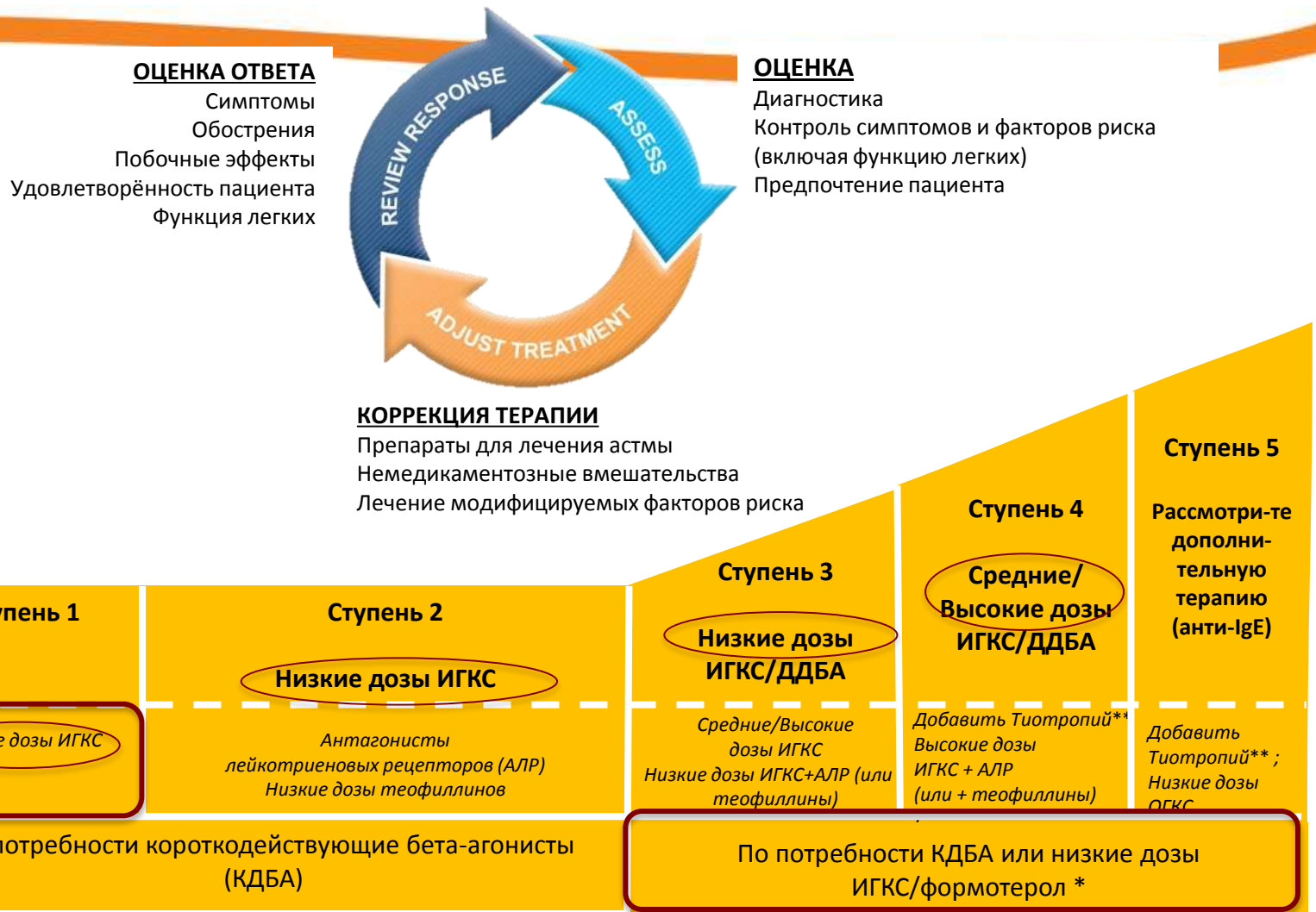


Риск неблагоприятных исходов может сохраняться, даже если был достигнут контроль над симптомами

Современная парадигма ведения БА



Ступенчатый подход к лечению астмы согласно GINA 2014 и 2015



ИГКС – ингаляционные кортикостероиды, ДДБА – длительно действующие бета-агонисты, ОГКС – оральные глюкокортикостероиды

* Низкие дозы будесонида или беклометазона + формотерол

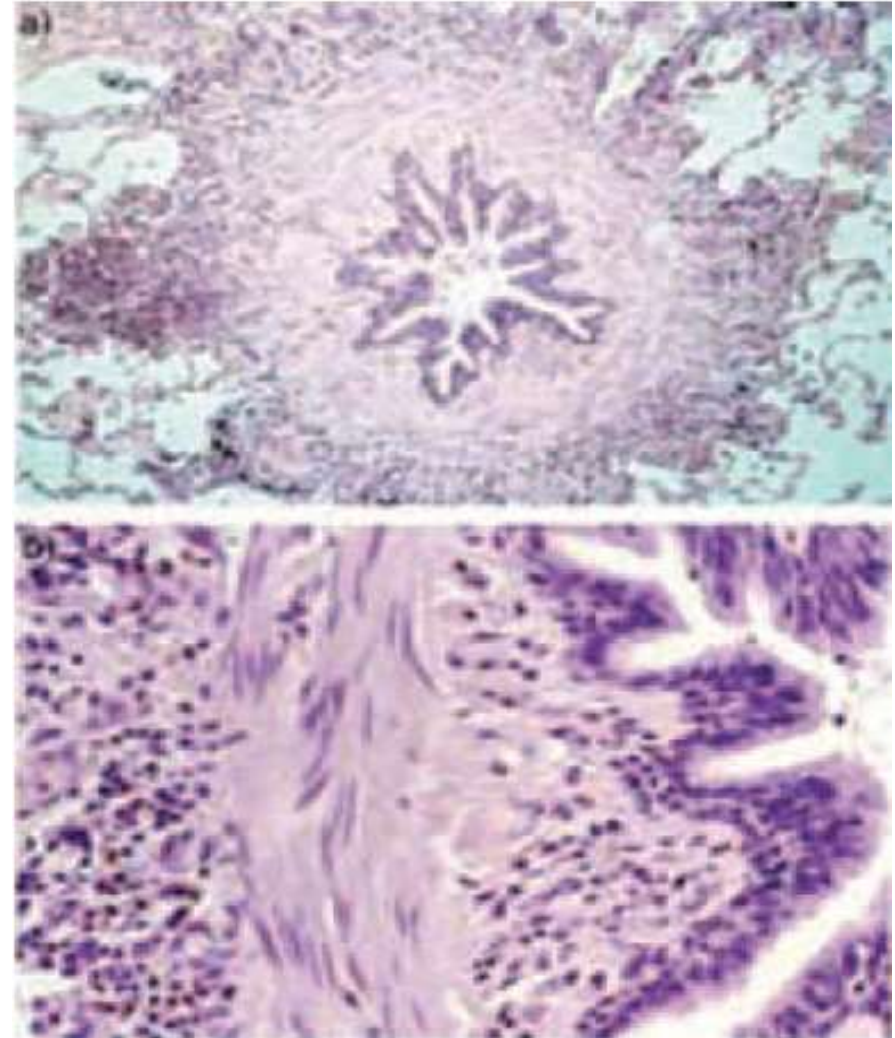
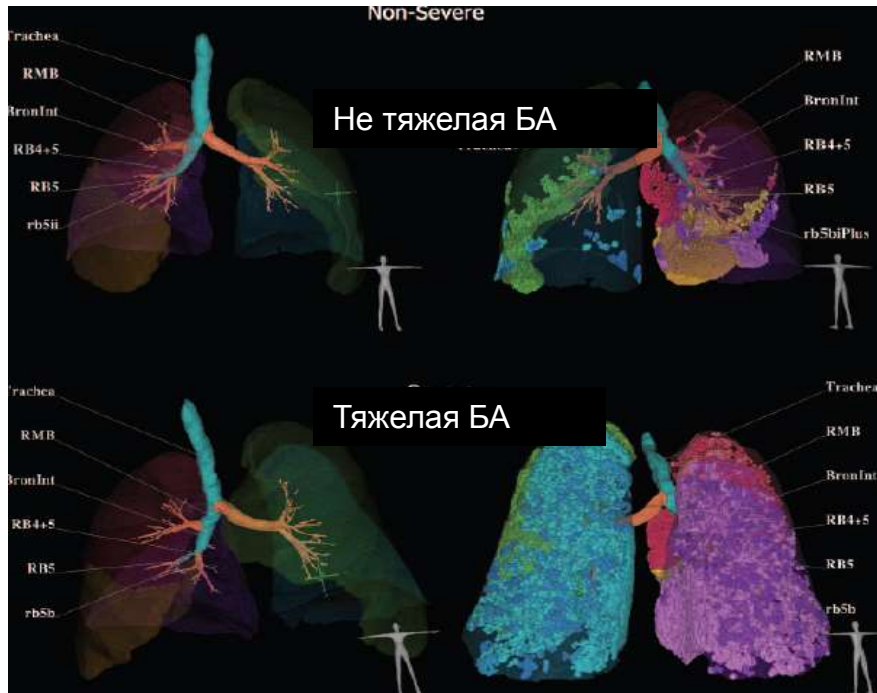
**Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, может быть добавлен к терапии у пациентов ≥ 18 лет с историей обострений

Лечение неконтролируемой тяжелой БА (ступень 4/5)

- **Оптимизировать дозы ИГКС/ДДБА**
 - Полная резистентность к ИГКС встречается редко
 - Рассмотреть терапию высокими дозами
- **Рассмотреть терапию низкими поддерживающими дозами оральных ГКС**
 - Следить за побочными эффектами, включая остеопороз
- **Добавочная терапия вне зависимости от фенотипов**
 - Теофиллин, антилейкотриеновые препараты (АЛП)
 - ограниченная эффективность
 - Тиотропия бромид – эффективен, но не одобрен пока в большинстве стран (В РФ Спирива[®] Респимат[®] одобрен для лечения БА)

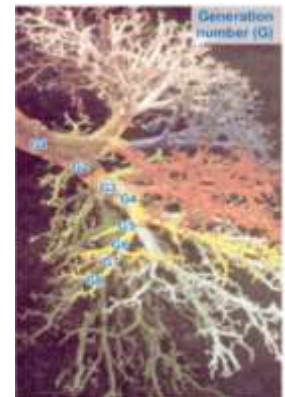
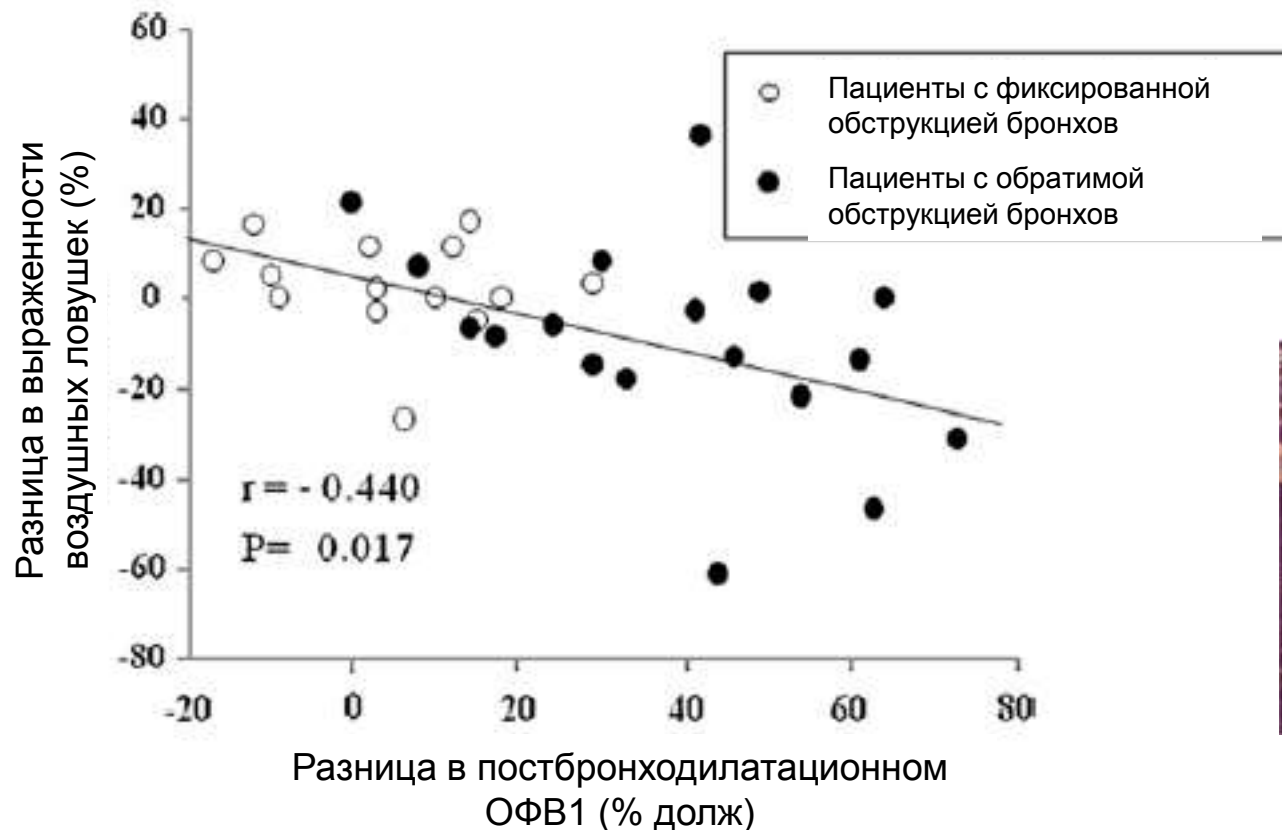
Изменения мелких бронхов при тяжелой БА

Выраженность воздушных «ловушек» при БА по данным количественного КТ-анализа:
пациент с тяжелой БА имеет 21% легких с <-850 HU (единицы Хаунсфилда), по сравнению с 4,75% легких пациента с не тяжелой БА



Окклюзия бронхиол в результате бронхоконстрикции, утолщение стенки малого бронха, гипертрофия гладкомышечного слоя, эозинофильная инфильтрация более выраженная во внешней части по отношению к гладкомышечному слою (исследование post mortem тяжелая БА)
Saetta M, Turato G Eur Respir J 2001;18: Suppl 34

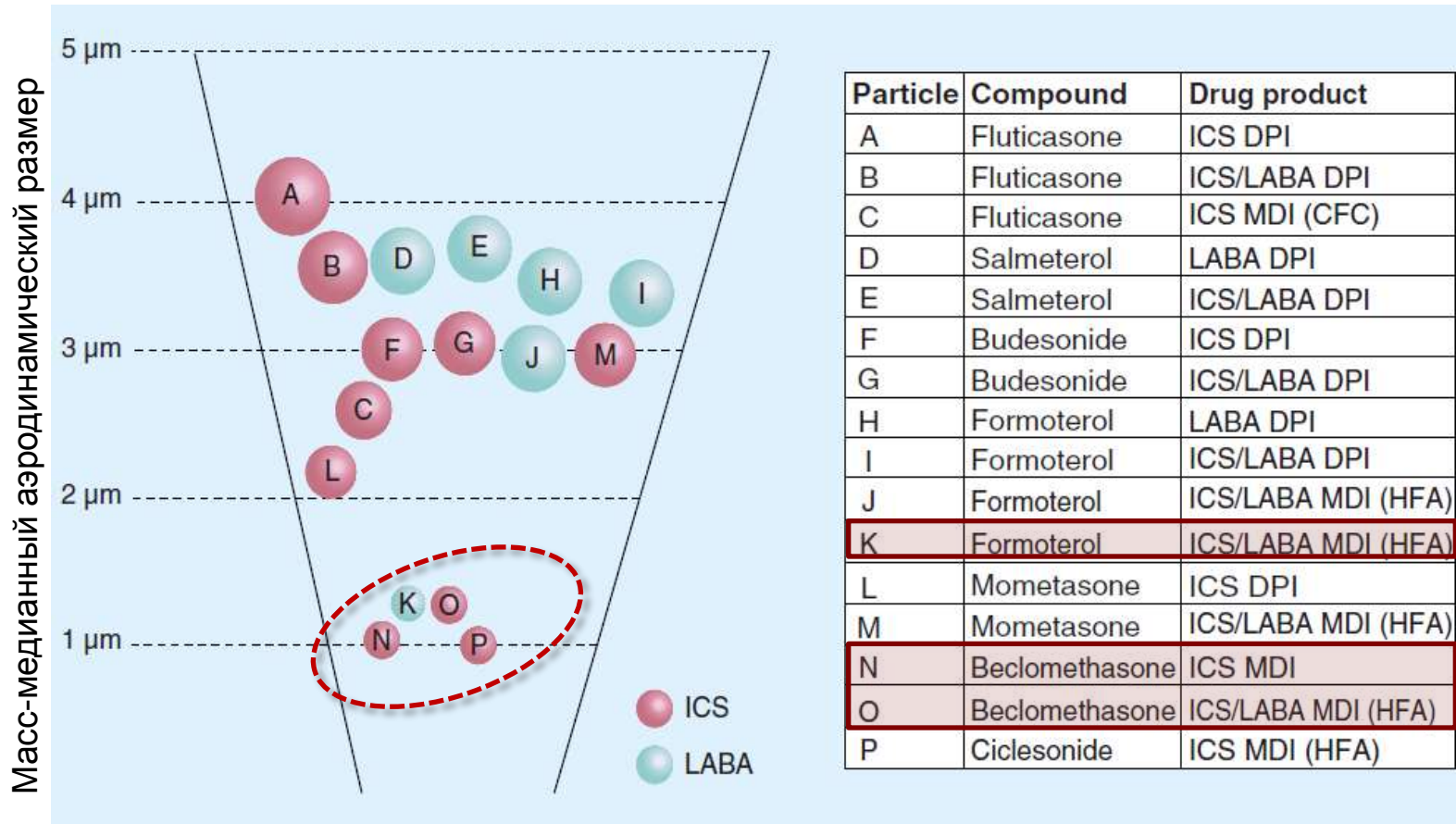
Персистирующая фиксированная обструкция бронхов коррелирует с выраженностью воздушных ловушек у больных, указывая на участие малых бронхов в формирование этого фенотипа БА



Sung-Woo Park, Jai-Soung Park, Sun Hye Jeong et al. Respiratory Medicine (2012) 106, 786-793

Персистирующая фиксированная обструкция бронхов отмечается у 60% детей и подростков с тяжелой, резистентной к обычной терапии БА (TENOR-study, Lee JH et al. Chest 2007;132:1882) и у 49% взрослых больных тяжелой БА (ten Brinke A et al. Am J Resp Crit Care Med 2001;164:744-8)

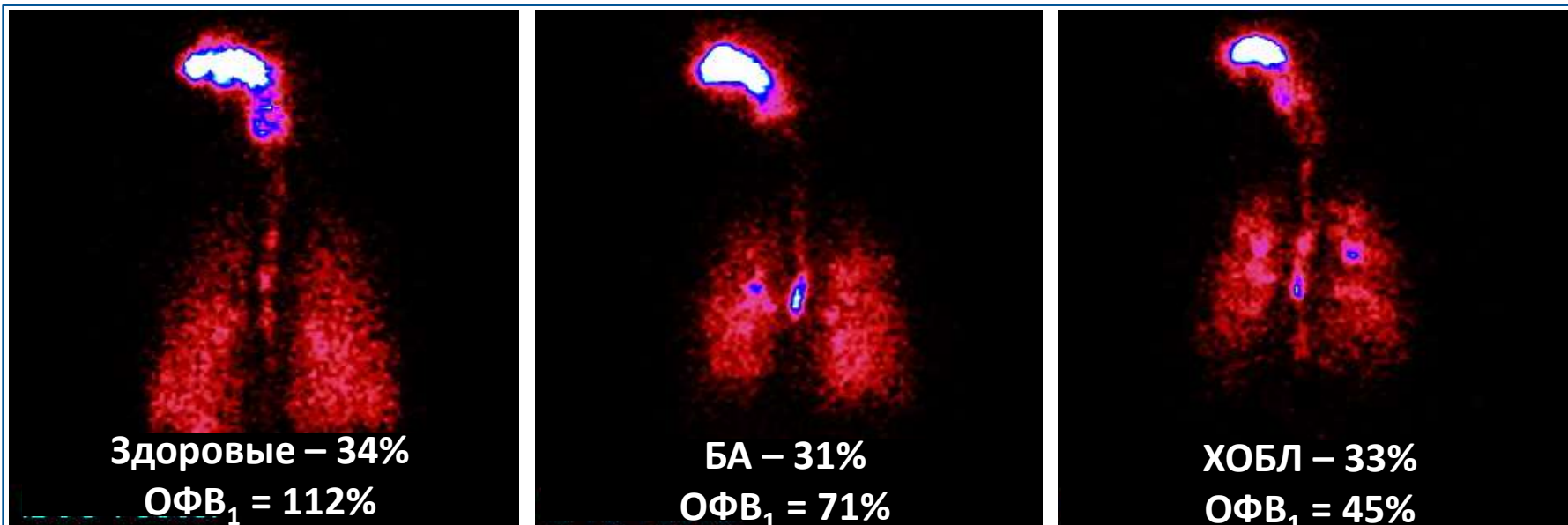
Аэродинамический размер частиц ИГКС и ДДБА



RESP-1118094-0002, июль 2015

CFC: Chlorofluorocarbons; DPI: Dry-powder inhaler; HFA: Hydrofluoroalkane; ICS: Inhaled corticosteroid; LABA: Long-acting β_2 agonist; MDI: Metered-dose inhaler

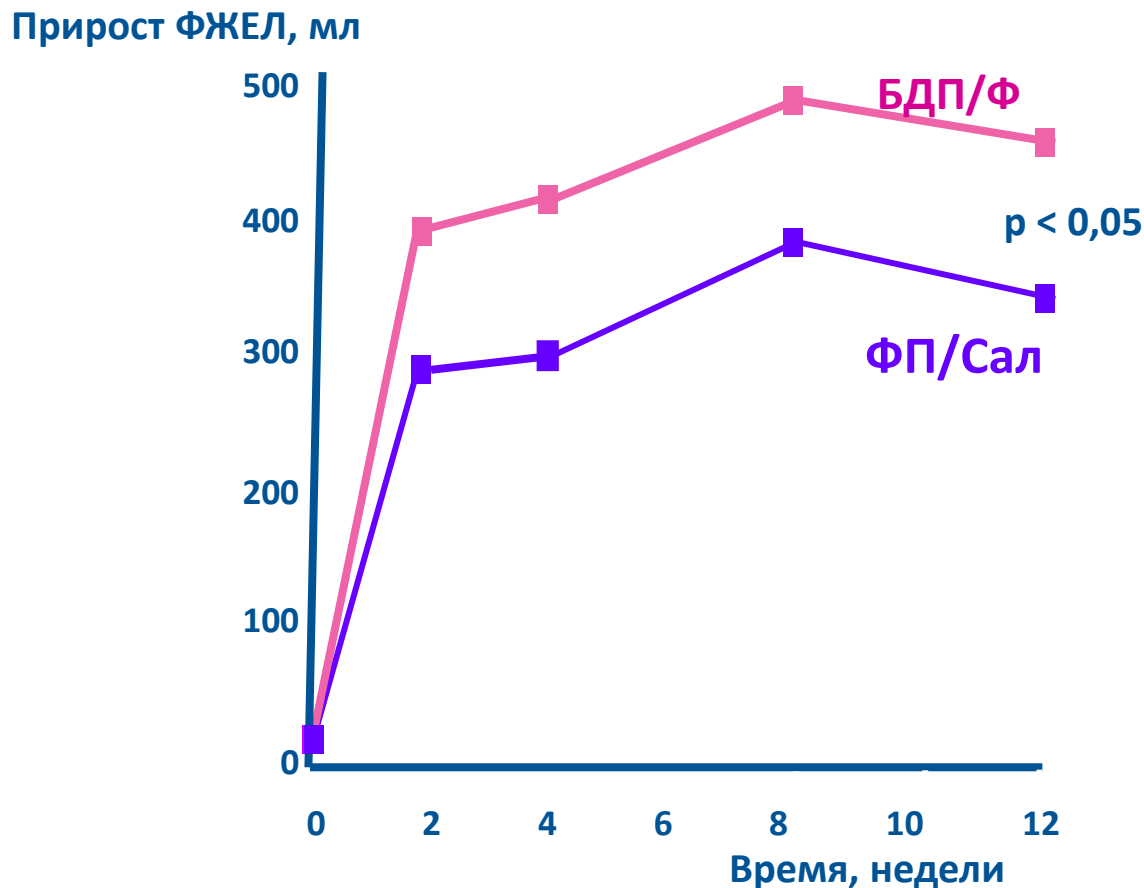
Экстремелкодисперсный БДП/ФОР обеспечивает высокую легочную депозицию, которая не зависит от наличия и выраженности бронхиальной обструкции



Легочная депозиция экстремелкодисперсного БДП/формотерола, % от номинальной дозы. ОФВ₁ – % от должных величин.

Депозиция БДП/ФОР в периферических дыхательных путях составляет 1/3 от общей легочной депозиции.

ЭМД БДП/ФОР: влияние на малые дыхательные пути. Данные спирометрии (ФЖЕЛ)



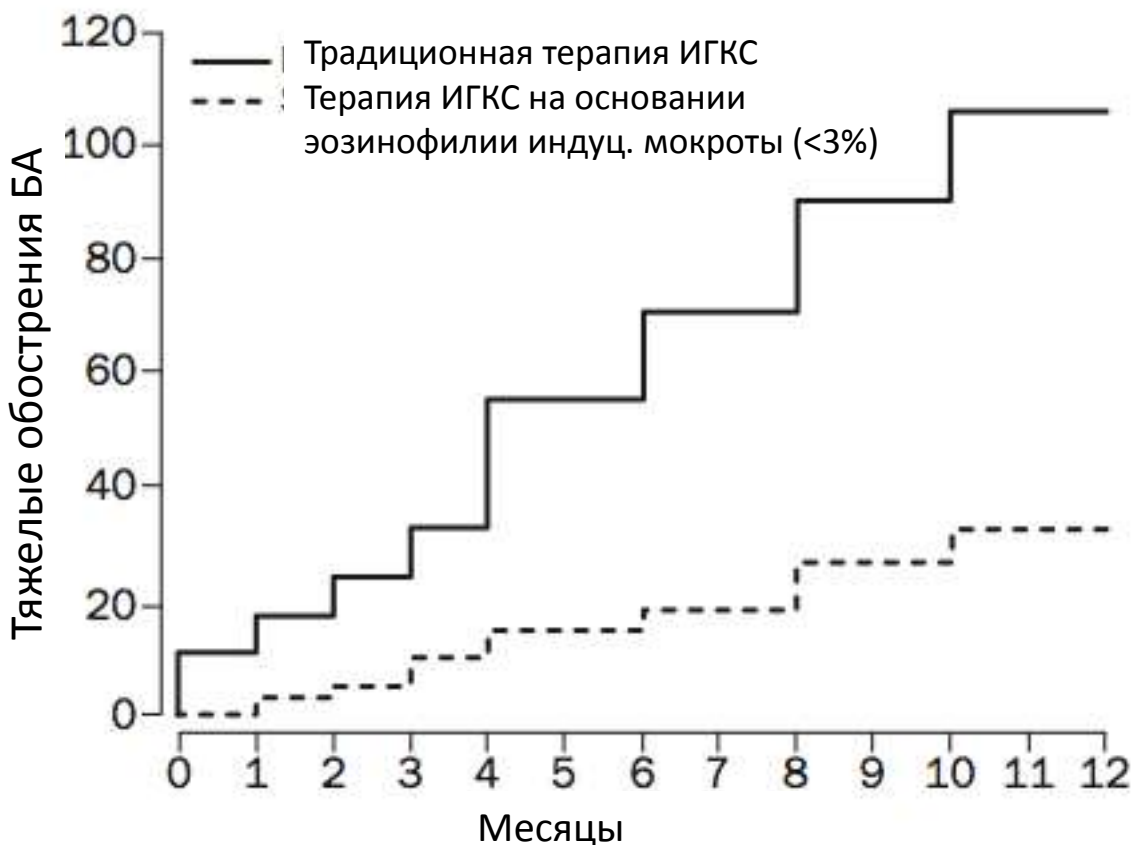
ЭМД БДП/Фор обеспечивает более выраженное улучшение ФЖЕЛ по сравнению с ФП/САЛ.

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких.

Лечение неконтролируемой тяжелой БА (ступень 4/5)

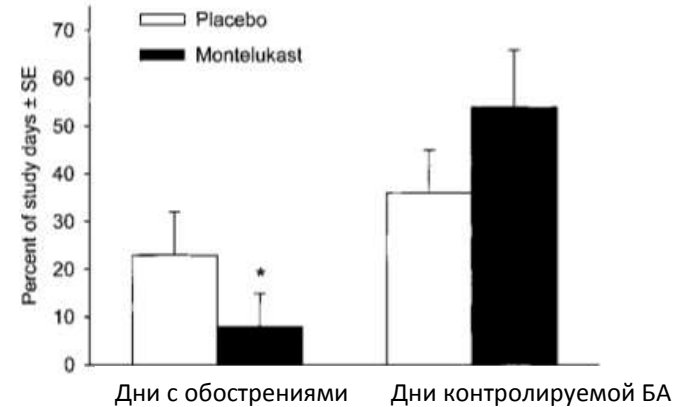
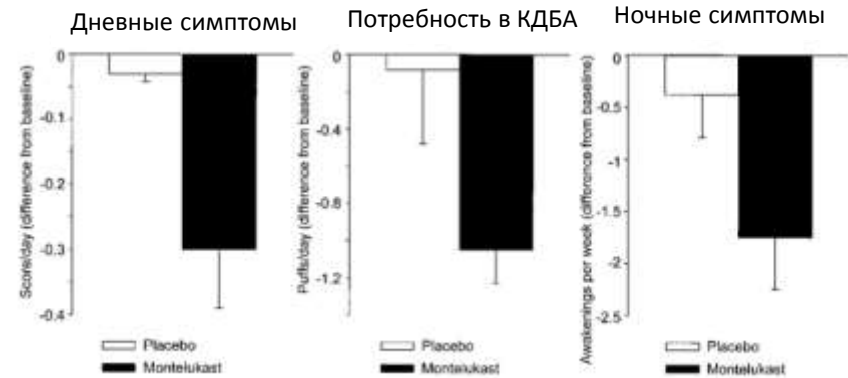
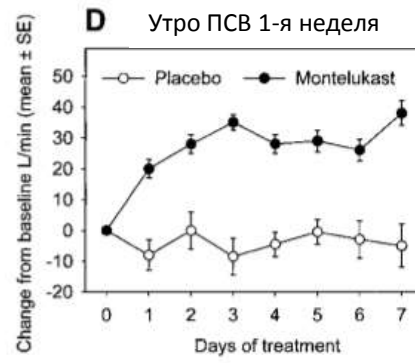
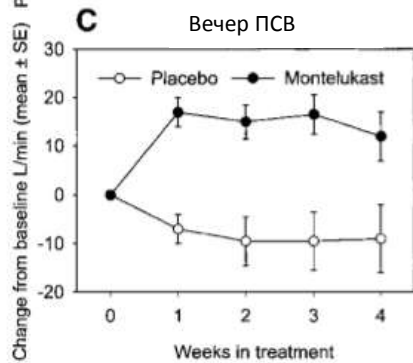
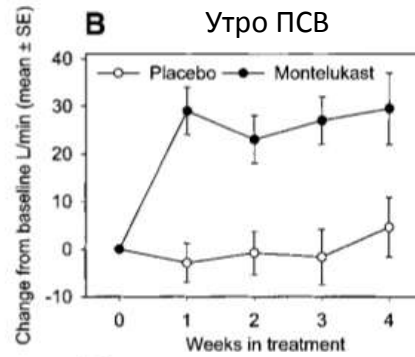
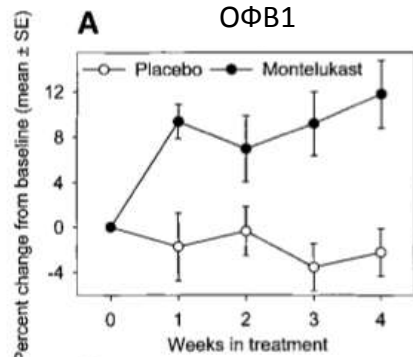
- **Фенотип-ориентированное лечение**
 - Терапия, основанная на анализе индуцированной мокроты, позволяет сократить частоту обострений и дозу ИГКС
 - Аспирин-индуцированное респираторное заболевание (БА) – добавление АЛП
 - Тяжелая аллергическая БА: добавление анти-IgE терапии (омализумаб)
- **Не фармакологические мероприятия**
 - Бронхиальная термопластика для избранных пациентов (в РФ не зарегистрирована)
 - Комплексная программа повышения приверженности лечению

Лечение, направленное на редукцию эозинофильного воспаления, уменьшает частоту обострений (на 2/3 (35 vs 109)) и обеспечивает стабильный контроль БА



Лучший ответ на ИГКС развивается у пациентов с эозинофильным воспалением, маркерами которого могут служить высокий уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе; эозинофилия крови и мокроты, высокий уровень эозинофильного катионного протеина (ECP) в крови и мокроте

Эффективность АЛП (монтелукаст) при Аспирин-Индуцированных Респираторных Заболеваниях (AERD)



Применение монтелукаста 10 мг вечером на протяжении 4-х недель в качестве добавочной терапии к средним/высоким дозам ИГКС у 80 взрослых пациентов с **аспириновой БА** привело к достоверному улучшению легочной функции, уменьшению дневных и ночных симптомов, применению КДБА, улучшению контроля БА и повышению качества жизни больных, по сравнению с плацебо

Th2- эндотип БА (эозинофильное воспаление): определение новых молекулярных целей терапии

Меполизумаб - анти ИЛ-5
Реслизумаб – анти ИЛ-5
Бенрализумаб – анти ИЛ-5R α

anti-IL-5
anti-IL-5R α

Эозинофилы



MBP

Эпителиальные клетки

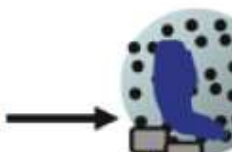
Секреторные клетки

Эффектор. цитокины
(bijv. IL-13, IL-9)

Лебрикизумаб - анти ИЛ-13
Тралокинумаб – анти ИЛ-13

anti-IL-13

anti-IL-4
anti IL-4/13



Тучные клетки



Гладкомышечные клетки

Дупилумаб- анти ИЛ-4R α

B-клетки

IgE



Аллергены

anti-IgE

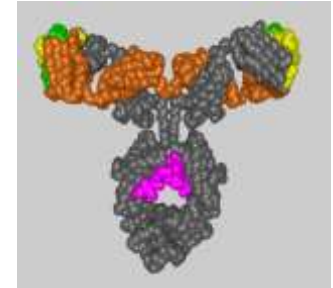
Омализумаб – анти IgE

Адаптировано из: J. L. Trevor & J. S. Deshane Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. Allergy 2014;69:817-826

Эффективность омализумаба

Систематический обзор

- 8 исследований аллергическая БА
- 3 429 пациентов (1 883 ксолар, 1 564 плацебо)
- 1 080 лет терапии ксоларом



Исследование	Число пациентов	Длительность лечения (недели)	Возраст пациентов	% снижения частоты обострений	p
IA05	576	68	6-12 лет	31%	0.007
IA05: пациенты, принимающие высокие дозы ИГКС + ДДБА	235	68	6-12 лет	34%	0.047
Исследования во взрослой популяции					
INNOVATE	419	28	12-75 лет	19%	0.156
ETOPA	312	52	12-73 лет	60%	<0.001
SOLAR	405	28	12-74 лет	38%	0.027
Busse	525	52	12-75 лет	40%	<0.001
Solèr	546	52	12-76 лет	58%	<0.001
Holgate	341	32	12-75 лет	27%	0.165

Дальнейшие пути повышения эффективности терапии астмы

- Биомаркер-ориентированная терапия (например, титрование дозы ИГКС в зависимости от FeNO¹, эозинофилии мокроты²)
- Выделение клинических фенотипов с разным ответом на терапию²
- Выявление биомаркеров и фармакогенетических параметров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию³
- Повышение приверженности к терапии за счёт создания ингаляционных препаратов, применяемых один раз в день⁴

1. Smith AD et al// N Engl J Med; 2005;352:2163–2173

2. Haldar P. et al// Am J Respir Crit Care Med; 2008; Vol 178. pp 218–224

3. Wadsworth S.J., Sandford A.J.// Curr Allergy Asthma Rep; 2013; 13(1); 118–129

4. Quirce S., Bobolea I., Barranco P. // Expert Opin. Emerging Drugs; 2012; 17(2):219-237

Заключение



1. Целью терапии астмы является достижение контроля над течением заболевания
2. ИГКС и их комбинации с ДДБА на сегодняшний день являются ведущими препаратами в терапии астмы, позволяющими достичь контроля у большей части пациентов
3. Перспективные исследования включают поиск биомаркеров, позволяющих наиболее точно оценивать/прогнозировать результаты лечения, выделение фенотипов «респондеров», разработку новых средств терапии, в том числе биопрепаратов