

Т. А. Перцева

**НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОТ КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЙ
ДО ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
(материалы доклада)**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

В прошлом бронхиальная астма считалась фатальной проблемой, когда тяжелая астма представлялась мучительными симптомами, со слов Афанасия Фета, а легкая астма — крахом карьеры, как считал Вивальди. Лечение бронхиальной астмы в прошлом было неэффективно, в частности Чарльз Диккенс использовал опиаты, о чем ярко написал в романе «Жизнь Дэвида Копперфильда, рассказанная им самим»: «Я-то курю ведь из-за своей астмы... и пью грог, когда курю... говорят, он смягчает дыхательные пути... Но, господи помилуй, дай мне вдоволь воздуха, а уж пути-то я сам найду».

В 1993 году была основана Глобальная инициатива по бронхиальной астме GINA в содружестве с Национальным институтом Сердца, Легких и Крови, Национальными институтами Здоровья (США) и Всемирной организацией здравоохранения. GINA является объединением частных лиц, организаций и должностных лиц общественного здравоохранения, целью которого является: улучшение осведомленности о заболевании; расширение исследований причин увеличения распространенности астмы и факторов окружающей среды, оказывающих влияние на это; уменьшение смертности, ассоциированной с астмой; улучшение ведения пациентов с астмой; увеличение доступности эффективного лечения для пациентов; обеспечение претворения научных открытий в улучшение клинической практики.

Собрание GINA (международная группа экспертов по астме), Научный комитет и другие внутренние группы работают вместе в интересах взаимодействия международных исследований и распространения информации о бронхиальной астме (БА). Ежегодный доклад GINA является основным средством распространения данной информации.

С 2014 года наиболее важными долгосрочными целями лечения БА являются достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности, минимизация рисков обострений, необратимости бронхообструкции и развития побочных эффектов. Рекомендован ступенчатый подход к лечению БА при использовании наименьшего объема терапии. Препараты для лечения БА можно разделить на две группы: препараты для базисной терапии и препараты «скорой помощи». Препараты для базисной терапии используются регулярно, они уменьшают воспаление, контролируют симптомы и минимизируют риски обострений и снижения функции легких. Препараты «скорой помощи» используются «по требованию» для снятия симптомов, в том числе во время обострений, и для предотвращения бронхообструкции, связанной с физической нагрузкой. При этом в обновлении GINA 2015 года отмечено, что частое использование препаратов «скорой помощи», β -агонистов короткого действия, является фактором риска развития обострений (Patel et al., CEA 2013), а очень частое использование (> 200 доз/мес) является факто-

ром риска астма-зависимой смерти (Haselkom, JACI 2009).

Известно, что доля пациентов с неконтролируемой астмой возрастает с увеличением ступеней GINA. Сегодня существуют три варианта лечения пациентов с варибельным контролем астмы, получающих ИГКС/БАДД: поддерживающая терапия ИГКС/БАДД в той же дозе + БАҚД «по требованию» (базовый вариант); увеличение поддерживающей дозы ИГКС (увеличить количество ингаляций/дозу препарата) + БАҚД «по требованию»; применение ИГКС/БАДД с быстрым наступлением эффекта как для поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов (будесонид/формотерол — Симбикорт в режиме SMART для тонкой коррекции контроля астмы).

Важной предпосылкой режима SMART является закономерность ухудшения течения астмы. Анализ нескольких сот обострений, зарегистрированных в ходе исследования FACET, и данных исследования INSPIRE позволяют заключить, что они развиваются постепенно (в среднем в течение 5 дней). Их наиболее чувствительным критерием служит повышение потребности в β_2 -адреномиметиках короткого действия, которое наблюдается раньше, чем снижение пиковой объемной скорости выдоха и ночные симптомы болезни. На практике такой промежуток времени, как правило, оказывается недостаточным для того, чтобы увеличить объем лечения и предотвратить развитие обострения. Кроме того, клинические исследования показали, что эффективно предотвратить обострение возможно лишь при четырехкратном увеличении дозы ГКС в первые дни после начала обострения. Первой попыткой использовать «окно возможностей» для предотвращения обострений БА стали исследования так называемого гибкого дозирования Симбикорта (будесонид/формотерол). В ходе этих исследований больных обучали регулировать суточную дозу Симбикорта исходя из симптомов заболевания за последние два дня.

При применении Симбикорта в период ухудшения симптомов пациенты, наряду с быстродействующим бронхолитиком формотеролом, получают дополнительную дозу будесонида, что позволяет увеличить объем противовоспалительной терапии и предупредить развитие обострений БА. Влияние β_2 -агонистов длительного действия и ИГКС друг на друга также является предпосылкой для появления SMART. Известно, что эти препараты обладают комплементарным действием и синергизмом, воздействуя на различные механизмы развития астмы. Показано, что стероиды повышают синтез β_2 -адренорецепторов, предупреждают развитие их десенситизации при длительном использовании β_2 -агонистов и под влиянием медиаторов воспаления. В свою очередь β_2 -адреномиметики длительного действия фосфорилируют глюкокортикоидные рецепторы и повышают их чувствительность к молекулам стероидов. Они стимулируют транслокацию цитозольных рецепторов в ядро клетки и увеличивают время нахождения в нем, усиливая противовоспалительный эффект ИГКС.

Концепция SMART предлагает заменить ингаляции короткодействующего β_2 -агониста ингаляциями Симбикорта.

Таким образом, при ухудшении состояния больные получают дополнительные дозы ингаляционного ГКС, чтобы возместить возникший дефицит его противовоспалительного действия; получают дополнительные дозы ГКС уже в первые часы от начала обострения, так как потребность в дополнительных ингаляциях — самый ранний объективный симптом обострения; используют Симбикорт в оптимальной дозе, соответствующей состоянию больного, тем самым избегая использования избыточных доз ингаляционных ГКС.

Эксперты GINA внесли режим SMART в документ в 2006 году. В обновленной GINA 2015 года указано следующее: «У пациентов с высоким риском ИКС/формотерол для поддерживающей терапии и для снятия симптомов значительно уменьшает обострения и обеспечивает такой же уровень контроля астмы на относительно низких дозах ИКС, по сравнению с фиксированной дозой ИКС/БАДД для базисной терапии или более высокой дозой ИКС с БАҚД по требованию (уровень доказательства А)».

«У взрослых и подростков с количеством обострений за предыдущий год ≥ 1 комбинация низкой дозы ИКС/формотерол для поддерживающей терапии и для снятия симптомов более эффективна в снижении обострений, чем такая же доза поддерживающей терапии фиксированной комбинации ИКС/БАДД или чем высокие дозы ИКС (уровень доказательства А)».

Таким образом, Симбикорт Турбухалер значительно упрощает лечение большинства пациентов на 3–5 ступенях лечения БА.

При анализе 507 966 пациентов старше 18 лет, получающие БАҚД или БАДД, обнаружили, что риск смерти на графике носит U-образную форму (рис.), с высоким риском у пациентов с легким течением астмы (ступень 1) и тяжелым течением астмы (ступень 5).

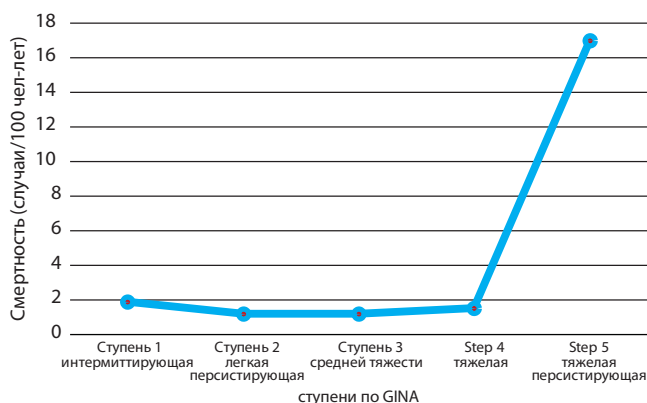


Рис. Уровень смертности в зависимости от ступени БА.

Смертность среди пациентов с тяжелой астмой — признанная проблема, требующая новых подходов.

Тяжелая астма — астма, для достижения контроля которой в течение предшествующего года требуются лекарственные препараты, соответствующие 4–5 ступеням лечения по GINA (высокие суточные дозы ИГКС/БАДД), системные ГКС ($> 50\%$ времени в году), или астма, которая остается неконтролируемой, несмотря на это лечение; контролируемая астма, течение которой ухудшается после отмены высоких доз ИГКС или системных ГКС (или дополнение биологических препаратов).

Критериями неконтролируемой тяжелой астмы (необходим 1 критерий) являются:

- 1) плохой контроль симптомов ($ACQ > 1.5$ или $ACT < 20$);
- 2) частые тяжелые обострения: один или два курса с ГКС (> 3 дней каждый) за предшествующий год;
- 3) серьезные обострения (хотя бы одна госпитализация, лечение в реанимационном отделении, потребность в ИВЛ) за предшествующий год;
- 4) наличие бронхиальной обструкции ($ОФВ_1 < 80\%$ должного после отмены бронхолитика).

Пациенты с тяжелой БА имеют высокую частоту обострений, госпитализаций и обращений за неотложной помощью, ограничение активности и низкое качество жизни, а также высокий риск смерти.

Необходимость совершенствования лечения астмы базируется на наличии разных фенотипов/эндотипов астмы и необходимости персонализированного лечения, появлении новых данных о механизмах развития болезни (медиаторах, клетках и др.), возможных побочных эффектах существующих лекарственных препаратов. В процессе клинических исследований находится целый список биологических препаратов: анти-IL5, анти-IL13, анти-IL4/13, анти-IL17 и др.

Астматики с эозинофилией составляют около 40–60 % пациентов с тяжелой астмой. Увеличение количества эозинофилов в дыхательных путях и периферической крови коррелирует с тяжестью астмы. IL-5α ответственен за мобилизацию, созревание, активацию и выживание эозинофилов. Бенрализумаб представляет собой приближенный к человеческому рекомбинантный иммуноглобулин изотипа IgG1k — моноклональное антитело. Мишенью для него служат эозинофилы. Бенрализумаб связывается с высокой специфичностью с α частицей IL5-R на эозинофилах и базофилах и индуцирует их фагоцитоз. В исследованиях II фазы бенрализумаб продемонстрировал снижение обострений, улучшение функции легких и симптомов у пациентов с эозинофилией.

IL-13 при бронхиальной астме вовлечен в утолщение гладкой мускулатуры бронхов, влияет на гиперреактивность дыхательных путей, хроническое и острое воспаление, избыточную продукцию слизи и разрушение структуры легких.

Тралакинумаб — препарат человеческих антител против IL-13. Он связывается с IL-13, предотвращая его связывание с IL13Rα-1 IL13Rα-2 и активацию сигнальных каскадов. В исследованиях II фазы препарат показал эффективность в снижении обострений, улучшении функции легких и симптомов у пациентов с высокими сывороточными уровнями периостина и DPP-41.

Иммунобиологические препараты находят свое место в лечении БА. Научные достижения последних десятилетий привели к открытию и развитию новых биологических препаратов для лечения больных тяжелой БА. Выбор пациентов для назначения иммунобиологических препаратов должен быть персонализирован с учетом фенотипа/эндотипа заболевания. Данные фундаментальных и клинических исследований новых молекул иммунобиологических препаратов свидетельствуют об их эффективности в лечении целевых групп пациентов с тяжелой БА. Будущее предсказывают за целевой терапией биологическими препаратами.

Повышенный риск смерти у больных на ступени 5 ожидаем, учитывая тяжесть заболевания и состояния. В этом случае легочная функция снижена, но это не объясняет высокий риск

смерти на ступені 1, где пиковая скорость выдоха не изменена значительно.

Согласно GINA 2015 легкая астма хорошо контролируется на ступени 1 и 2, то есть с помощью БАҚД или низких доз ИКС, антилейкотриеновыми препаратами или кромонами. На 1 ступени препарат первого выбора является БАҚД по требованию. Данная опция должна использоваться для пациентов с короткими симптомами реже 2-х раз в месяц. Другой опцией для пациентов с высоким риском обострений может быть рассмотрено регулярное применение низких доз ИКС в дополнении к БАҚД по требованию (уровень доказательности В).

На 2 ступени необходимы низкие дозы ИКС для базисной терапии + БАҚД «по требованию». Другой опцией могут быть антагонисты лейкотриеновых рецепторов, но они менее эффективны, чем ИКС (уровень доказательности А).

Легкая астма сопровождается постоянным воспалением и ремоделированием дыхательных путей, которые варьируют по своей интенсивности. Существует необходимость в противовоспалительной терапии. Раннее назначение ИКС у пациентов с БА приводит к улучшению функции легких по сравнению с пациентами, у которых симптомы наблюдались на протяжении 2–4 лет. Пациенты с обострением, которые не принимают ИКС базисно, имеют более выраженное падение функции легких, чем те, которые принимают ИКС.

Использование комбинации ИКС/БАДД в качестве терапии по требованию дает возможность титровать дозу ИКС по необходимости, возможность увеличить дозу ИКС у пациентов с плохой приверженностью к терапии, излишне полагающихся на БАҚД.

От 50 до 75 % больных астмой имеют легкую степень тяжести. Тем не менее, несмотря на наличие общепринятых схем лечения, у многих пациентов с легкой бронхиальной астмой заболевание по-прежнему не контролируется, подвергая их риску тяжелых обострений. От 30 до 40 % всех обострений бронхиальной астмы, требующих экстренной медицинской помощи составляют пациенты с диагнозом легкой формы астмы.

Для многих пациентов с легкой бронхиальной астмой чрезмерное доверие β_2 -агонистам короткого действия (БАҚД) или препаратам «скорой помощи» и несоблюдение рекомендаций по ежедневному приему противовоспалительной базисной терапии приводят к недостаточному лечению воспаления, лежащего в основе заболевания. Это увеличивает риск обострений и прогрессирования болезни.

Программа SYGMA нацелена на больных с легким течением астмы согласно определению Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA). Цель данной программы — продемонстрировать, что контроль астмы может быть достигнут, если пациенту позволить изменять дозу противоастматического препарата в ответ на симптомы и при этом использовать только один ингалятор. В случае успеха, клиническая программа SYGMA даст возможность использовать Симбикорт Турбухалер на ранней стадии бронхиальной астмы. Новое показание будет дополнять существующий SMART режим дозирования для взрослых пациентов с умеренной и тяжелой бронхиальной астмой.

Клиническая программа SYGMA состоит из двух исследований — SYGMA1 и SYGMA2. Исследование SYGMA1 является 52-недельным, двойным слепым, рандомизированным, многоцентровым исследованием III фазы с параллельными группами пациентов 12 лет и старше с астмой, нуждающихся в лечении ступени 2 согласно GINA. В исследовании проводится оценка эффективности и безопасности Симбикорта 160/4,5 мкг «по требованию» в сравнении с тербуталином 0,4 мг «по требованию» и Пульмикортом (будесонид) Турбухалер 200 мкг два раза в день плюс тербуталин Турбухалер 0,4 мг «по требованию». В дополнение к SYGMA1, исследовательская программа SYGMA включает в себя еще одно исследование — SYGMA2, которое является 52-недельным, двойным слепым, рандомизированным, многоцентровым исследованием III фазы с параллельными группами пациентов 12 лет и старше с астмой, по оценке эффективности и безопасности Симбикорт (будесонид/формотерол) Турбухалер 160/4,5 мкг «по требованию» по сравнению с Пульмикорт (будесонид) Турбухалер 200 мкг два раза в день плюс тербуталин Турбухалер 0,4 мг «по требованию».

Быстрое начало действия β_2 -агониста длительного действия формотерола в Симбикорте делает его подходящим для использования в качестве ингалятора скорой помощи, а также для базисной терапии, что является обоснованием режима SMART у взрослых. Использование «по требованию» ингаляций Симбикорта Турбухалера может обеспечить не только бронходилатацию и облегчение симптомов, но и своевременное вмешательство с противовоспалительной терапией, что противодействует прогрессированию астмы.

«Никогда не совершай сложных ходов, если того же можно достичь простыми способами. Это — одно из самых умных правил жизни» (Эрих Мария Ремарк).