

Л. А. Яшина СЛОЖНАЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ, ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Сложная для терапии бронхиальная астма (БА) остается неконтролируемой, несмотря на назначение терапии, соответствующей по объему 4–5 ступени. Во многих случаях — вследствие влияния сопутствующих заболеваний, модифицирующих факторов, которые подвергаются уточнению и коррекции.

Действительно, тяжелая БА остается неконтролируемой, несмотря на проведение максимально оптимизированной терапии как самой астмы, так и выявленных сопутствующих заболеваний. Она выявляется у 3–10 % больных.

Коротко остановимся на 4 и 5 ступенях лечения астмы.

На 4 ступени приоритет отдается комбинации ингаляционного кортикостероида (ИКС) в средних дозах с формотеролом в качестве базисной и скоропомощной терапии. Если пациент получает не формотерол-содержащую комбинацию ИКС/длительного действия бета2-агонист, рекомендуются средние дозы ИКС плюс длительного действия бета2-агонист и короткого действия бета2-агонист по требованию.

Дополнительная базисная терапия - тиотропиум в доставочном устройстве Респимат – уменьшает обострения и улучшает функцию легких.

Также следует рассмотреть назначение сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) у сенсibilизированных больных с аллергическим ринитом и объемом формируемого выдоха за первую секунду (ОФВ1) более 70%.

На пятой ступени в качестве контролирующей терапии преимущество имеют высокие дозы ИКС / длительного действия бета2-агонист. Остается актуальной тройная комбинация — ИКС+длительного действия бета2-агонист+длительного действия холинолитик (тиотропиум).

У пациентов с тяжелой БА, не контролируемой на 5-й ступени, рекомендуется фенотипическая оценка характера воспаления для назначения соответствующей дополнительной биологической терапии:

У пациентов с тяжелой аллергической БА с повышенным уровнем IgE может наблюдаться положительный эффект от добавления к базисному лечению антагониста иммуноглобулина E, при тяжелой эозинофильной БА — добавление антагониста интерлейкина (ИЛ) 5/антагониста к рецепторам интерлейкина 5, или антагониста к рецепторам ИЛ 4.

Добавление азитромицина - при наличии симптомов на фоне умеренных-высоких доз ИКС / длительного действия бета2-агонист.

Базисная терапия оральными кортикостероидами исключена из опций, которые имеют преимущество. При неэффективности или невозможности применения биологической терапии может быть эффективным добавление низких доз оральных кортикостероидов (ОКС) (с мониторингом побочных эффектов).

Низкие дозы ИКС/формотерол имеют преимущество в качестве симптоматической терапии. Предлагаются, если такую комбинацию пациент принимает в базисном лечении. То есть, будесонид/формотерол, например, в качестве поддерживающей терапии и по потребности. В других случаях симптоматическая терапия — короткого действия бета2-агонисты по потребности.

Рассмотрим обоснование данных по лечению тяжелой астмы на 4-5 ступенях лечения БА.

Комбинированный анализ четырех постмаркетинговых исследований сравнительного лечения более 36 тысяч больных астмой ИКС/ДДБА или ИКС, препаратами 4-х фармакологических компаний подтвердил высокую безопасность ИКС/длительного действия бета2-агонист в сравнении с ИКС:

- Сравнимый относительный риск серьезных неблагоприятных связанных с астмой событий во всех четырех исследованиях

- Сравнимый относительный риск неблагоприятных связанных с астмой событий в подгруппах пациентов с дополнительноотягощающими факторами риска на основе возраста, расы, анамнеза курения, ожирения ($p=0,55$);

Преимущественную эффективность ИКС/ДДБА по сравнению с ИКС:

- Достоверное снижение риска обострений при применении комбинированной терапии (ИКС/ДДБА) по сравнению с ИКС у пациентов во всех четырех исследованиях, включая и больных из подгрупп с вероятностью дополнительного риска ($p<0,001$). Показано уменьшение обострений в среднем на 17%.

Большой системный обзор и метаанализ использования тиотропиума при тяжелой бронхиальной астме показал следующие результаты.

- Так, лечение астмы с добавлением длительного действия холинолитика (ДДХЛ) к ИКС в сравнении с плацебо привело к значительному (47%) снижению риска обострений, требующих назначения системных кортикостероидов (т.е., тяжелых обострений).
- В ответ на сочетанное применение ДДХЛ и ИКС в сравнении с сочетанием плацебо и той же дозы ИКС, достигнуто улучшение бронхиальной проходимости, возрастание показателей форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за первую секунду.

- Добавление тиотропиума Респимат к основной базисной терапии у пациентов, недостаточно контролируемых на высоких дозах ИКС + ДДБА также в умеренной степени улучшает функциональные показатели и удлиняет время до тяжелого обострения астмы, требующего назначения системных кортикостероидов.

Потенцирование бронхолитического эффекта предшествующей терапии ДДБА/ИКС, отсутствие эффекта кардиостимуляции приводит к снижению одышки, повышению физической выносливости, оптимизирует контроль и качество жизни больных с тяжелой астмой. Препарат работает в комплексной терапии при разных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы.

Анти IgE терапия — Омализумаб — применяется при тяжелой аллергической астме, независимо от уровня эозинофилов. Необходимая доза и частота введения препарата определяется концентрацией IgE (МЕ/мл), которая устанавливается до начала лечения, а также массой тела пациента (кг).

Проведено более 25 контролируемых исследований. Длительный опыт его применения доказал, что добавление этого препарата к базисной терапии астмы способствует снижению обострений, потребности в ОКС, уменьшению количества тяжелых обострений, улучшению бронхиальной проходимости, контролю симптомов, качества жизни пациентов.

Расширение показаний для применения омализумаба: эозинофилия крови > 300 клеток в мкл. Чем выше исходная эозинофилия в крови, тем более выражен эффект препарата в отношении снижения количества обострений, тяжелых обострений, госпитализаций, применения системных кортикостероидов и скоромощных препаратов.

Тяжелая эозинофильная астма - клинически важный фенотип тяжелой астмы, характеризующийся рецидивирующими обострениями, плохим контролем болезни и эозинофильным воспалением. Пролиферация, созревание и активация эозинофилов контролируются цитокином IL-5.

Уровни IL-5 коррелировали с тяжестью астмы. Меполизумаб и реслизумаб — биологические препараты, которые нацелены на IL-5, а бенрализумаб связывается с рецептором IL-5.

Все 3 препарата продемонстрировали статистически значимое снижение частоты обострений по сравнению с плацебо у пациентов с ТБА в рандомизированных контролируемых исследованиях третьей фазы. Меполизумаб и бенрализумаб позволили снизить зависимость от приема пероральных кортикостероидов. Меполизумаб улучшал качество жизни, связанное со здоровьем, по сравнению с плацебо, а реслизумаб и бенрализумаб значительно улучшали легочную функцию по сравнению с плацебо. На сегодняшний день руководство GINA рекомендуют эти препараты в качестве одного из вариантов дополнительной терапии для пациентов с тяжелой астмой на 5 ступени.

Биологические препараты эффективны и при

лечении важных при БА коморбидных состояний. Применение омализумаба уменьшало клинические симптомы хронической идиопатической крапивницы. Омализумаб также использовали для лечения аллергического бронхопульмонального аспергиллеза.

У пациентов с рецидивирующим полипозом носа, получавших местные кортикостероиды, которым требовалось хирургическое вмешательство, лечение меполизумабом привело к снижению потребности в хирургическом вмешательстве и улучшению симптомов.

Дупилумаб улучшил признаки и симптомы атопического дерматита, включая зуд, симптомы тревоги и депрессии, а также качество жизни по сравнению с плацебо.

Азитромицин в качестве дополнительной терапии на пятой ступени: существуют ограниченная доказательная база, что его применение уменьшает обострения у взрослых больных персистирующей неадекватно контролируемой приемом средних-высоких доз ИКС/ДДБА бронхиальной астмой, независимо от фенотипа. При назначении следует исследовать мокроту на атипичные микобактерии, и учитывать риск развития микробной резистентности на уровне пациента и популяции в целом. На сегодняшний день нет четких данных как долго можно продолжать такую терапию.

Добавление к лечению оральных кортикостероидов в низких дозах (в эквиваленте равно $\leq 7,5$ мг преднизолона в день) может быть эффективным у некоторых пациентов с тяжелой астмой, но часто связано с существенными побочными эффектами.

Должно рассматриваться только для пациентов с плохим контролем симптомов и/или частыми обострениями, несмотря на хорошую технику ингаляции и приверженность к лечению астмы, после добавления других вариантов терапии, включая биологическую, если она была показана и доступна.

Лечение тяжелой бронхиальной астмы системными кортикостероидами должно быть взвешенным, исходя из того, что чем больше доза и продолжительность их применения, тем больше риск развития системных осложнений и экономических затрат.

Успешное ведение больных тяжелой бронхиальной астмой затрудняют и множество проблем, возникающих и вне поражения легких, обусловленных как самой астмой, так и несовершенством ее лечения.

Предложена и апробирована новая рациональная система, основанная на многомерной оценке и лечении тяжелой астмы как комплексного заболевания.

В анализ включались поддающиеся лечению и коррекции легочные, внелегочные симптомы и признаки, факторы риска, особенности поведения с количественным определением их маркеров и данные о проведенной персонализированной терапии.

Суммарные симптомы и признаки, поддающиеся лечению, коррелировали с общим состоянием больного тяжелой астмой. Комплексная индивидуализированная терапия, направленная на выявленные симптомы и признаки привела к достоверному улучшению качества

жизни и контроля астмы по сравнению с группой контроля, находившейся на стандартной терапии в клинике для больных ТБА.

Результаты, полученные в исследовании всего за 4 месяца при персонифицированном, четко структурированном подходе к ведению больных ТБА, заслуживают внимания и внедрения в практику.

На сегодняшний день наступило время реальных возможностей для обновления стратегии и тактики ведения тяжелой бронхиальной астмы, а именно:

- Стойкая позиция ИКС+ДДБА терапии
- Снижение роли ИКС в монотерапии
- Снижение роли КДБА для скоромощной терапии
- Повышение роли фиксированной комбинации ИКС/

- формотерол для скоромощной и базисной терапии
- Добавление тиотропиума для снижения обострений и повышения показателей ФВД.
- Выявление фенотипов заболевания для назначения биологической терапии
- Биологическая терапия — антагонист IgE, антагонисты IL-5 или его рецепторов, антагонист рецепторов интерлейкина 4
- ОКС — дополнительно, а не в монотерапии в низких дозах
- Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению
- Создание государственного регистра больных тяжелой бронхиальной астмой