

**Трудная для контроля астма  
и тяжелая астма - синонимы?**

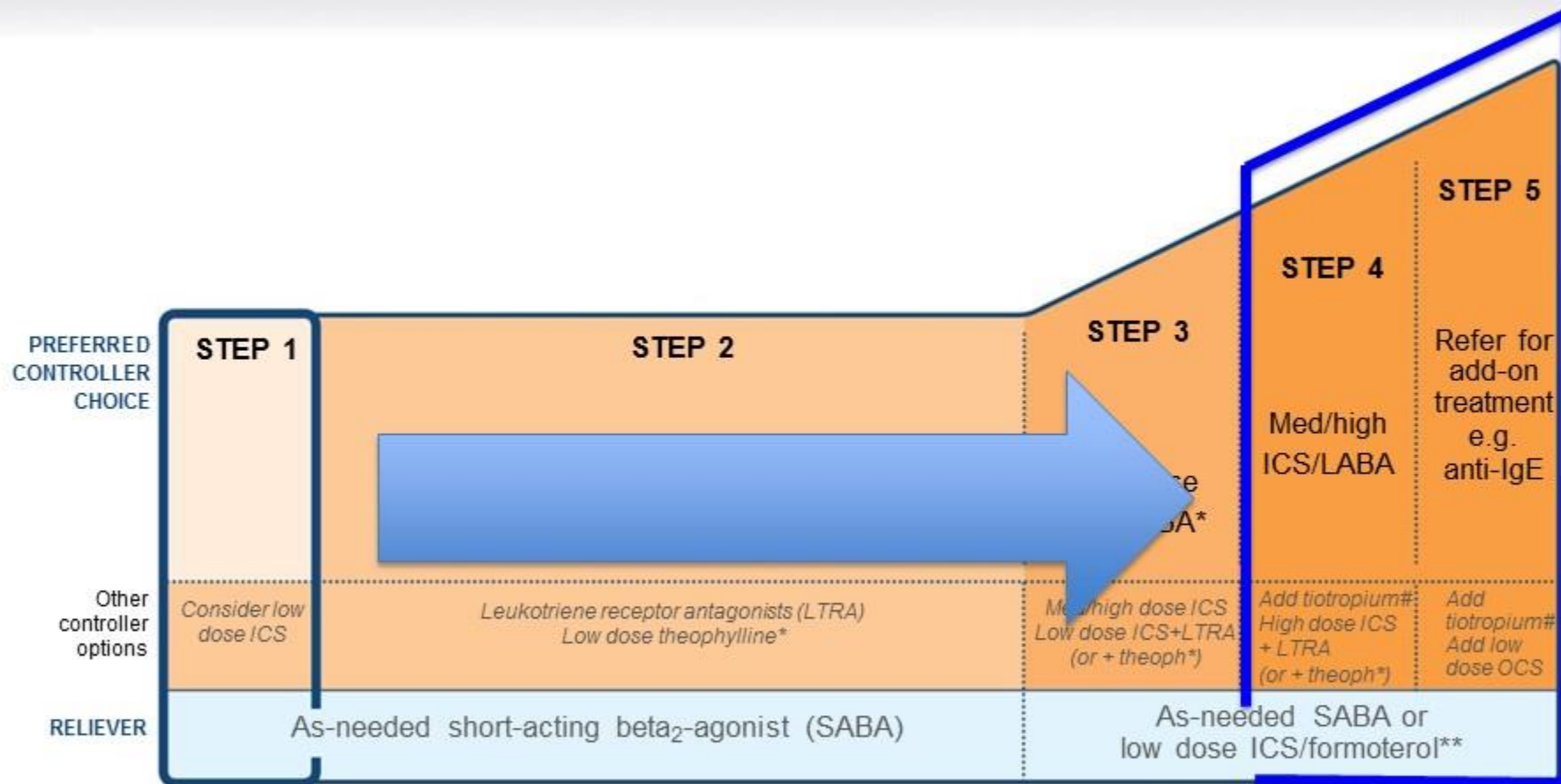
**Проф Л.И. Волкова**

## **Тяжелая (рефрактерная) БА**

- **Астма, которая требует лечения высокими дозами ИГКС и/или системными КС, чтобы она не стала «неконтролируемой», или которая остается «неконтролируемой», несмотря на эту терапию.**

International ERS/ATS  
guidelines on definition,  
evaluation and treatment of  
severe asthma, 2014

# Steps 4-5



\*For children 6-11 years, theophylline is not recommended, and preferred Step 3 is medium dose ICS

\*\*For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/formoterol maintenance and reliever therapy

# Tiotropium by soft-mist inhaler is indicated as add-on treatment for patients with a history of exacerbations; it is not indicated in children <18 years.

# Высокие дозы ИГКС

| ИГКС                               | Пороговая доза в мкг,<br>которая является высокой                                                |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Возраст >12 лет                                                                                  |
| <b>Beclomethasone dipropionate</b> | ≥2000 ( <sup>1</sup> DPI или <sup>2</sup> CFC <sup>3</sup> MDI)<br>≥1000 ( <sup>4</sup> HFA MDI) |
| <b>Budesonide</b>                  | ≥1600 (MDI или DPI)                                                                              |
| <b>Ciclesonide</b>                 | ≥320 (HFA MDI)                                                                                   |
| <b>Fluticasone propionate</b>      | ≥1000 (HFA MDI или DPI)                                                                          |
| <b>Mometasone furoate</b>          | ≥800 (DPI)                                                                                       |

<sup>1</sup>DPI – порошковый ингалятор

<sup>2</sup>CFC – ингалятор с хлорфлюорокарбоном

<sup>3</sup>MDI – ингалятор с счётчиком доз

<sup>4</sup>HFA – ингалятор с гидрофлюороалканом

## **2. Неконтролируемая БА, определяемая наличием по крайней мере одного из следующих признаков:**

- плохой контроль симптомов:  $ACQ > 1,5$  ;  $ACT < 20$ , или отсутствие контроля по критериям GINA**
- частые тяжелые обострения: 2 и более курсов СКС (продолжительностью  $> 3$  дней каждый ) в предыдущий год**
- серьезные обострения: по крайней мере одна госпитализация , пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция в предыдущий год;**
- ограничение бронхиальной проходимости : сохраняющееся после применения бронхолитика  $ОФВ1 < 80\%$  от Д**

## **3. Контролируемая БА, которая ухудшается при уменьшении высоких доз ИГКС или СКС или биологических препаратов** **International ERS/ATS**

**International ERS/ATS Guidelines on definition,  
evaluation and treatment of  
severe asthma, ERJ, 2014**

# Характерные черты тяжелой БА

- Высокие дозы ИГКС и у 45,5% прием СКС (15 мг/сут)
- Частые повторные обострения (2,5 р в году)
- Более низкая ОФВ1 – 67,7% от должной, показатели фиксированной бронхообструкции
- Большая частота назальных полипов и гастроэзофагального рефлюкса
- Наличие эозинофилии в мокроте и повышение  $F_{eno}$
- Плохое качество жизни

CLINICAL AND INFLAMMATORY CHARACTERISTICS OF THE EUROPEAN U-BIOPREPED ADULT SEVERE ASTMA COHORT , ERJ, 2015

# **Трудная для контроля БА**

- **Не все пациенты с такой астмой (синоним - трудно поддающаяся лечению астма) имеют тяжелую БА**
- **При трудной для контроля астме следует исключить:**
  - **Альтернативные диагнозы**
  - **Наличие сопутствующих заболеваний, которые могут определять невозможность достижения контроля астмы**
  - **Плохое соблюдение предписанной терапии**
  - **Неправильную технику ингаляции**
  - **Психологические проблемы**

**Болезни, которые могут скрываться «под маской тяжелой БА»  
(состояния, не диагностированные у 15 -30 % больных)**

- **Дисфункция головных связей**
- **ХОБЛ**
- **Гипервентиляционный синдром с паническими атаками**
- **Облитерирующий бронхиолит**
- **Застойная СН**
- **Бронхоэктазы**
- **Гиперчувствительный пневмонит**
- **Гиперэозинофильный синдром**
- **ТЭЛА**
- **Герпетический трахеобронхит**
- **Эндобронхиальные повреждения (амилоидоз, карциноз, стриктура трахеи)**
- **Аллергический бронхопульмональный аспергиллез**
- **Синдром ЧардЖ-Строса**
- **Побочные эффекты лекарств**

# **Коморбитные состояния при трудной для контроля астмы**

- **Риносинусит**
- **Ночное апное**
- **Гормональные нарушения**
- **Депрессия и др. психологические проблемы**
- **ГЭРБ (симптомы)**
- **Заболевания сердца**
- **Прием лекарств (аспирин, др. НПВС,  $\beta$  – блокаторы, ИАПФ)**
- **Курение**

International ERS/ATS guidelines on definition,  
evaluation and treatment of severe asthma, ERJ, 2014

## Тяжелая БА

- Часто наличие гормональной зависимости
- Показатели фиксированной бронхообструкции
- Наличие эозинофилии в мокроте и повышение  $F_{eno}$
- Частые повторные обострения
- Наличие сопутствующих заболеваний
- Плохое качество жизни

## Трудная для контроля БА

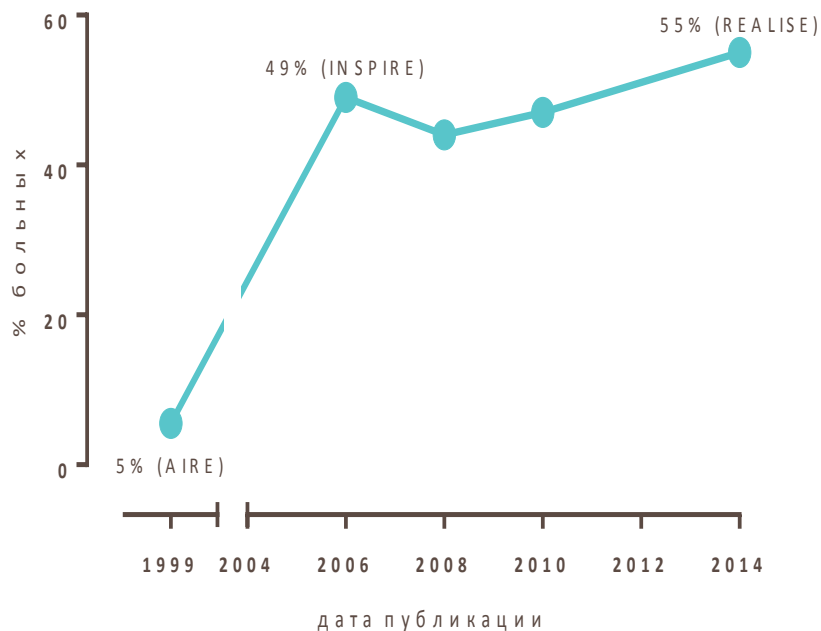
- Альтернативные диагнозы
- Плохая приверженность к лечению
- Неправильная техника ингаляции
- Психологические проблемы
- Наличие сопутствующих заболеваний
- Плохое качество жизни

**30-50 % больных, имевших диагноз тяжелой БА, после обследования в пульмонологической клинике были отнесены к трудной для контроля астме**

**International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma, ERJ, 2014**

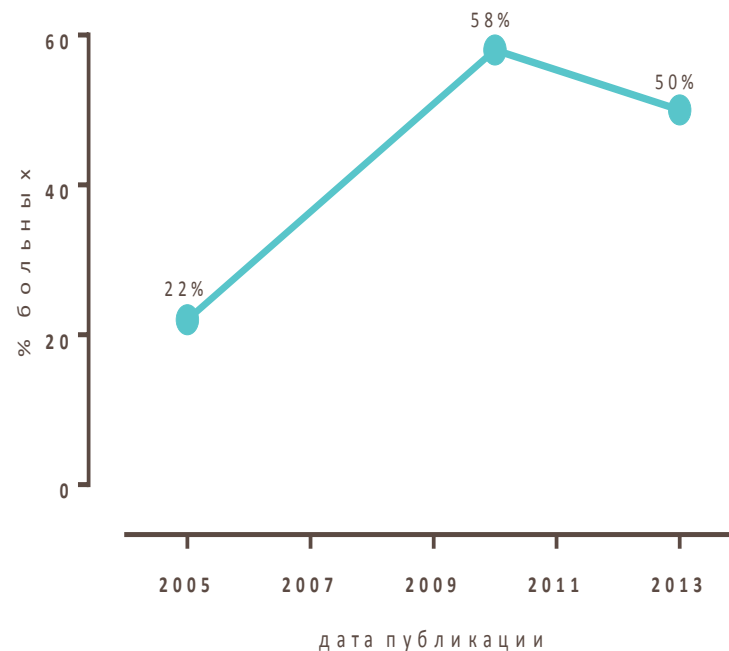
# Улучшение контроля над астмой практически исчерпало себя

Контроль над астмой в странах Европы



Rabe KF et al. Eur Respir J 2000;  
Partridge MR et al. BMC 2006.  
Demoly P et al. Eur Respir Rev 2012;  
Price D, et al. PCRM 2014

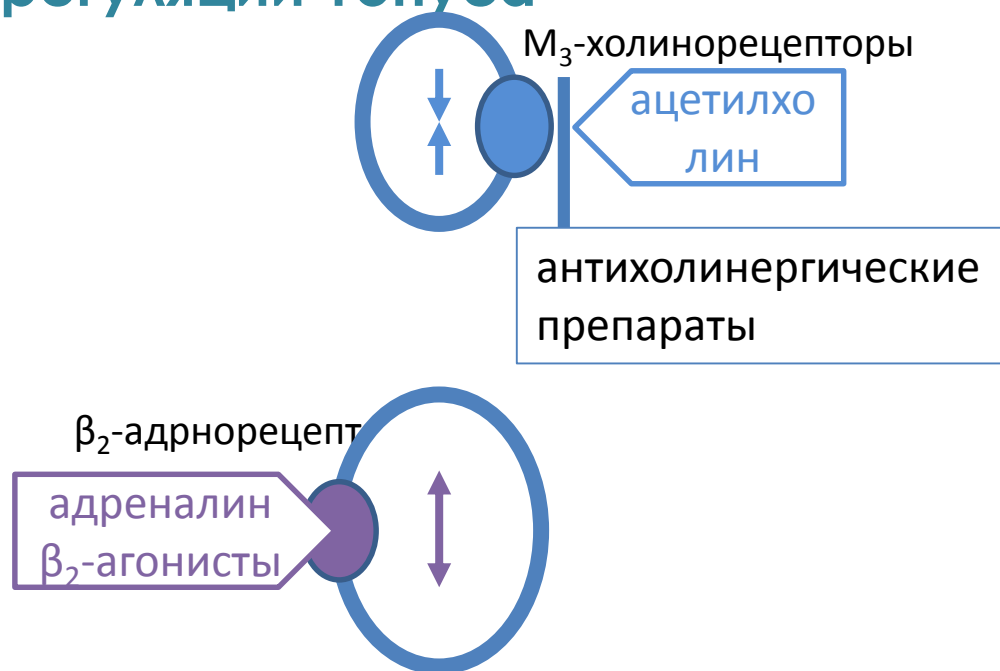
Контроль над астмой в России



Чучалин АГ, с соавт. Пульмонология, 2006;  
Архипов ВВ, с соавт. Пульмонология 2011;

# Регуляция тонуса бронхов

холинергические механизмы играют значительную роль в регуляции тонуса



# PrimoTinA-as



## Критерии включения:

- возраст 18-75 лет
- продолжительность заболевания не менее 5-ти лет
- тяжелое неконтролируемое течение бронхиальной астмы, несмотря на прием ИГКС и ДДБА и других препаратов:
  - обязательно: высокие дозы ГКС (эквивалентные  $\geq 800$  мкг/сут. будесонида) + ДДБА
  - допустимо: теофиллины, анти-лейкотриеновые средства, омализумаб, пероральные ГКС в дозе ( $\leq 5$  мг)
- контроль над симптомами  $\geq 1.5$  балла по шкале ACQ
- ОФВ1  $\leq 80\%$  от должного, индекс Тифно  $\leq 70\%$
- хотя бы одно тяжелое обострение астмы за последний год, по поводу которого применялись системные стероиды

# PrimoTinA

- 117 центров на 5-ти континентах
- 912 больных тяжелой астмой
- 98.8% - иГКС, 5.3% - сист. ГКС, 97.1% - ДДБА
- контроль над астмой не достигнут

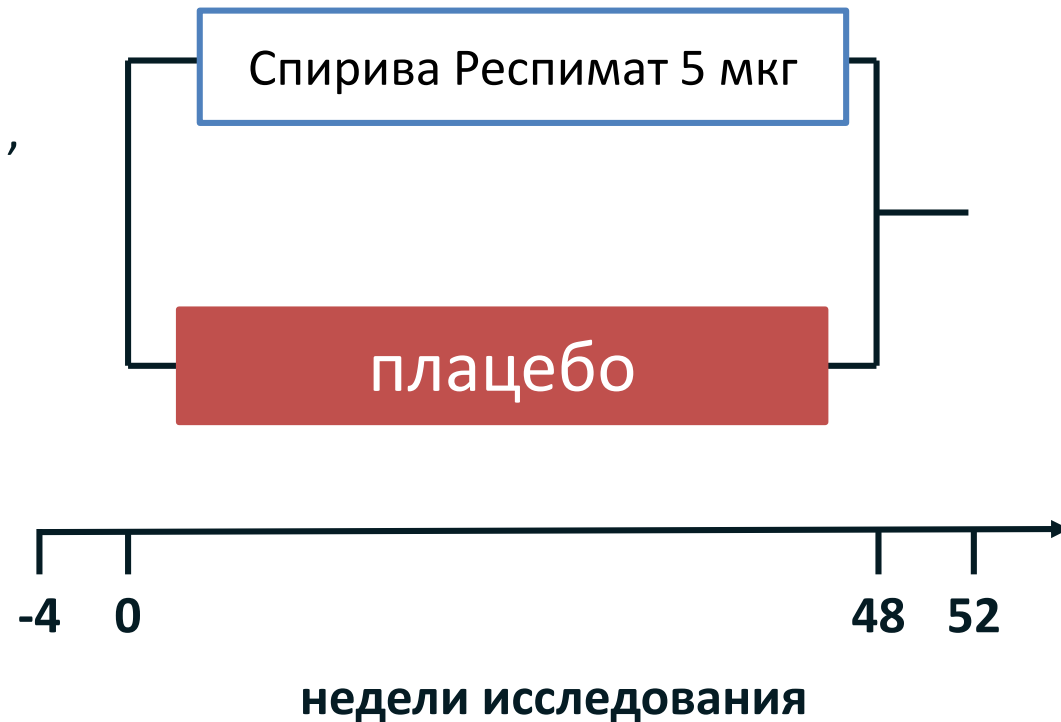
PrimoTinA-asthma™



# PrimoTinA-a

Дизайн исследования:

PrimoTinA-asthma™



# PrimoTinA-

**Конечные точки:**

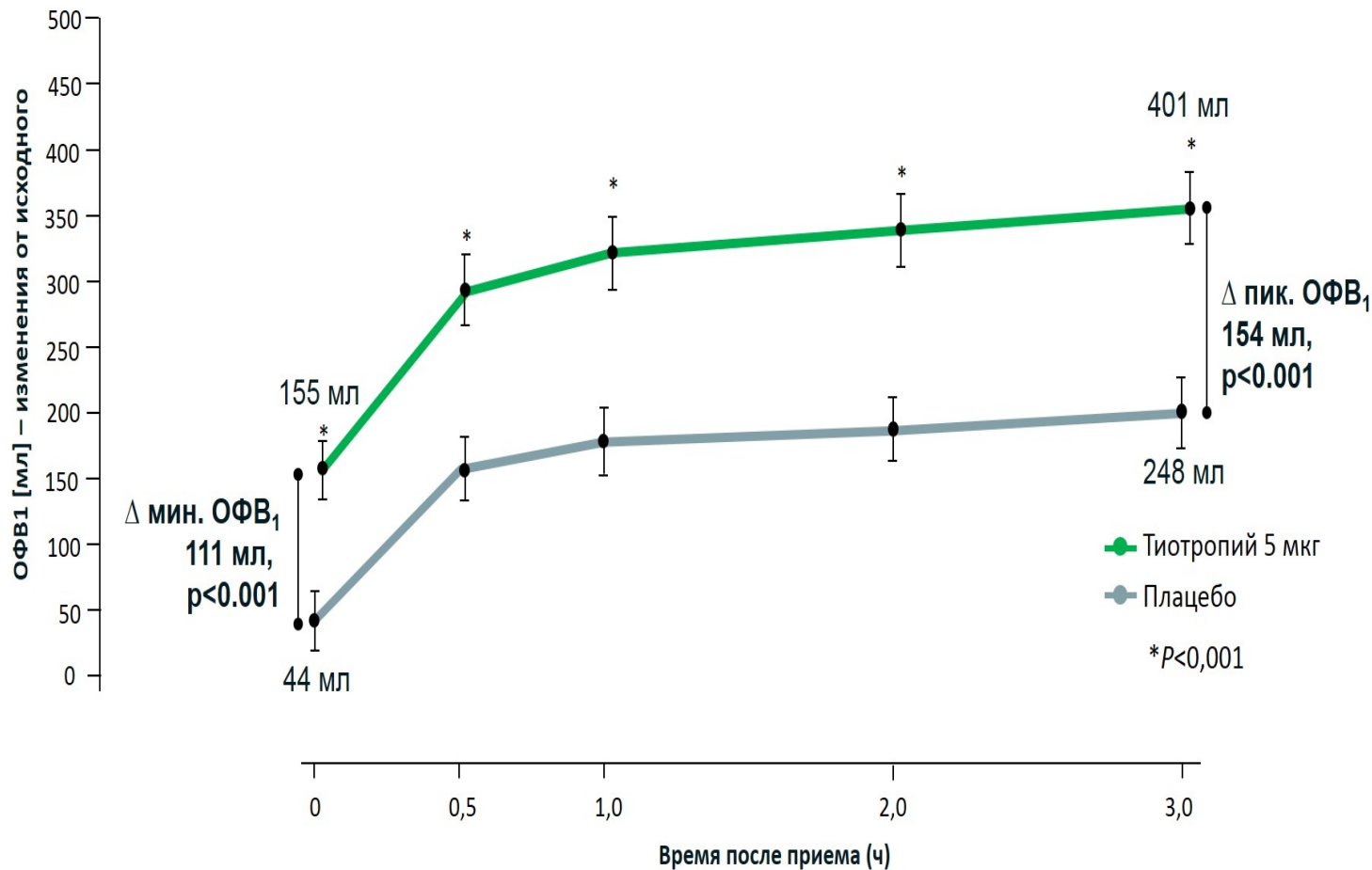


- **пиковая величина ОФВ<sub>1</sub> в интервале от 0 до 3-х часов после назначения исследуемых препаратов (нед. 24. по сравнению с исходом)**
- **минимальная (trough) величина ОФВ<sub>1</sub> (нед. 24. по сравнению с исходом)**
- **время до первого тяжелого обострения астмы в объединенном анализе через 48 недель.**

# PrimoTinA-a

## Исследование II: ОФВ<sub>1</sub>

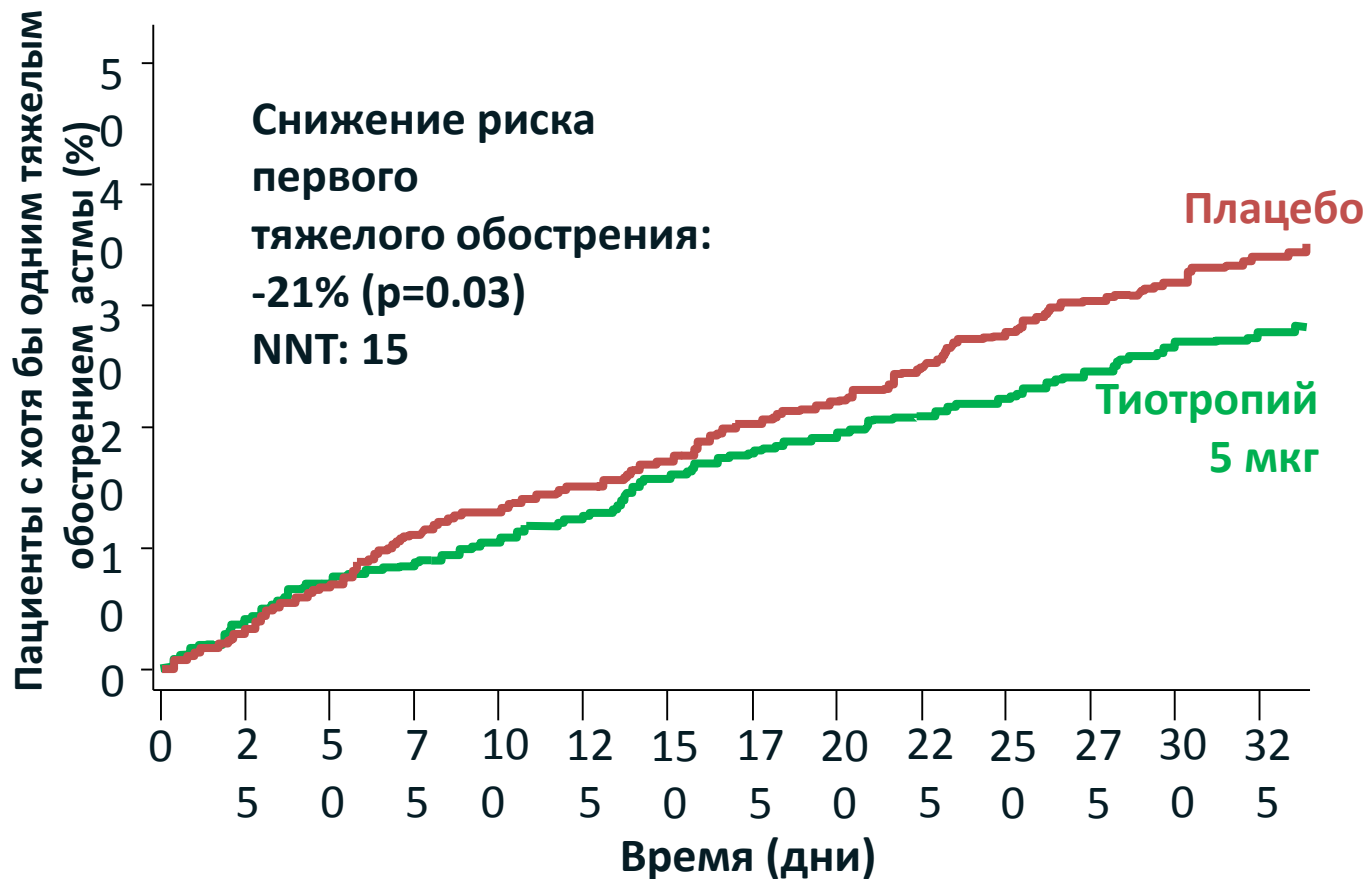
PrimoTinA-asthma™



# PrimoTinA

## Исследование I+II: первое тяжелое обострение

PrimoTinA-asthma™



Число больных с обострениями:

тиотропий  $n=122$  (26,9%)

плацебо  $n=149$  (32,8%)

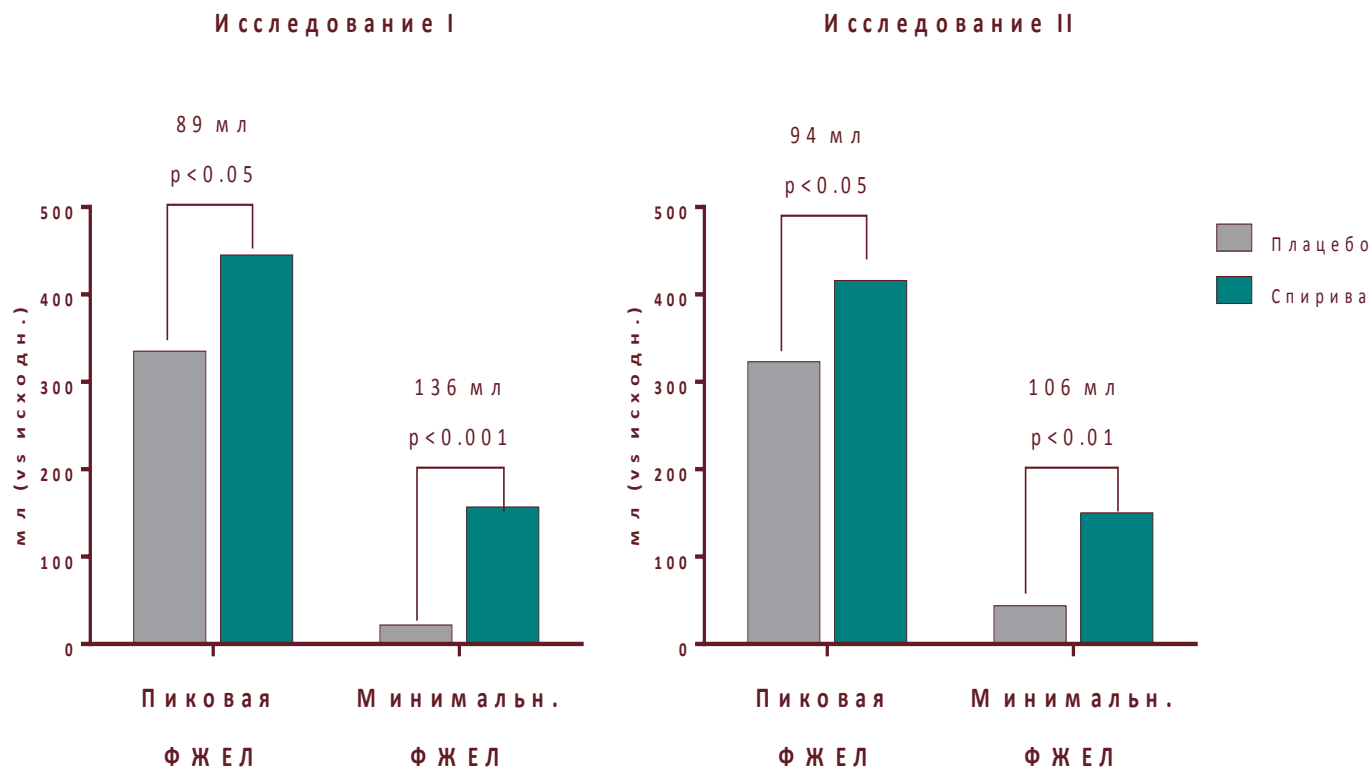
Среднее время до первого тяжелого обострения:

тиотропий 282 дня

плацебо 226 дней

# PrimoTinA-as

## Вторичные конечные точки: ФЖЕЛ



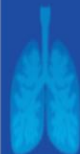
# PrimoTinA-

## Нежелательные явления (%)



PrimoTinA-asthma™

|                                                                   | Тиотропий 5<br>мкг<br>(n=456) | Плацебо<br>(n=456) |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Все НЯ                                                            | 73,5                          | 80,3               |
| Тяжелые НЯ                                                        | 12,5                          | 11,6               |
| НЯ, связанные с<br>препаратом                                     | 5,7                           | 4,6                |
| НЯ, из-за которых<br>больные прекратили<br>участие в исследовании | 1,8                           | 3,1                |
| Серьезные НЯ                                                      | 8,1                           | 8,8                |

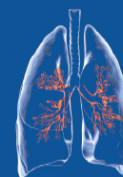


## Клинические рекомендации

# ***Согласованные рекомендации по применению антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы\****

А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов, А.С. Белевский,  
Н.М. Ненашева и другие от лица Российского респираторного общества\*\*

ISSN 2409-6636  
ISSN 2409-756X



## ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

ЖУРНАЛ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

№ 1/2015

- Согласованные рекомендации по применению антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы

# Согласованные рекомендации РРО: заключение

Добавление тиотропия Респимат к терапии рекомендуется

**1. пациентам с тяжелой и среднетяжелой БА, у которых не достигается полный контроль заболевания на терапии ступеней 3-5 (A)**

- Недостаточный контроль симптомов – наличие за последние 4 недели хотя бы одного из признаков: дневные симптомы чаще 2 раз в неделю, использование бронхолитиков по потребности чаще 2 раз в неделю, хотя бы 1 пробуждение ночью из-за БА, любые ограничения активности из-за БА (GINA, 2014)

**2. в качестве альтернативы ДДБА, когда имеются противопоказания к назначению, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА (B)**

**3. пациентам с сочетанием БА и ХОБЛ (B)**

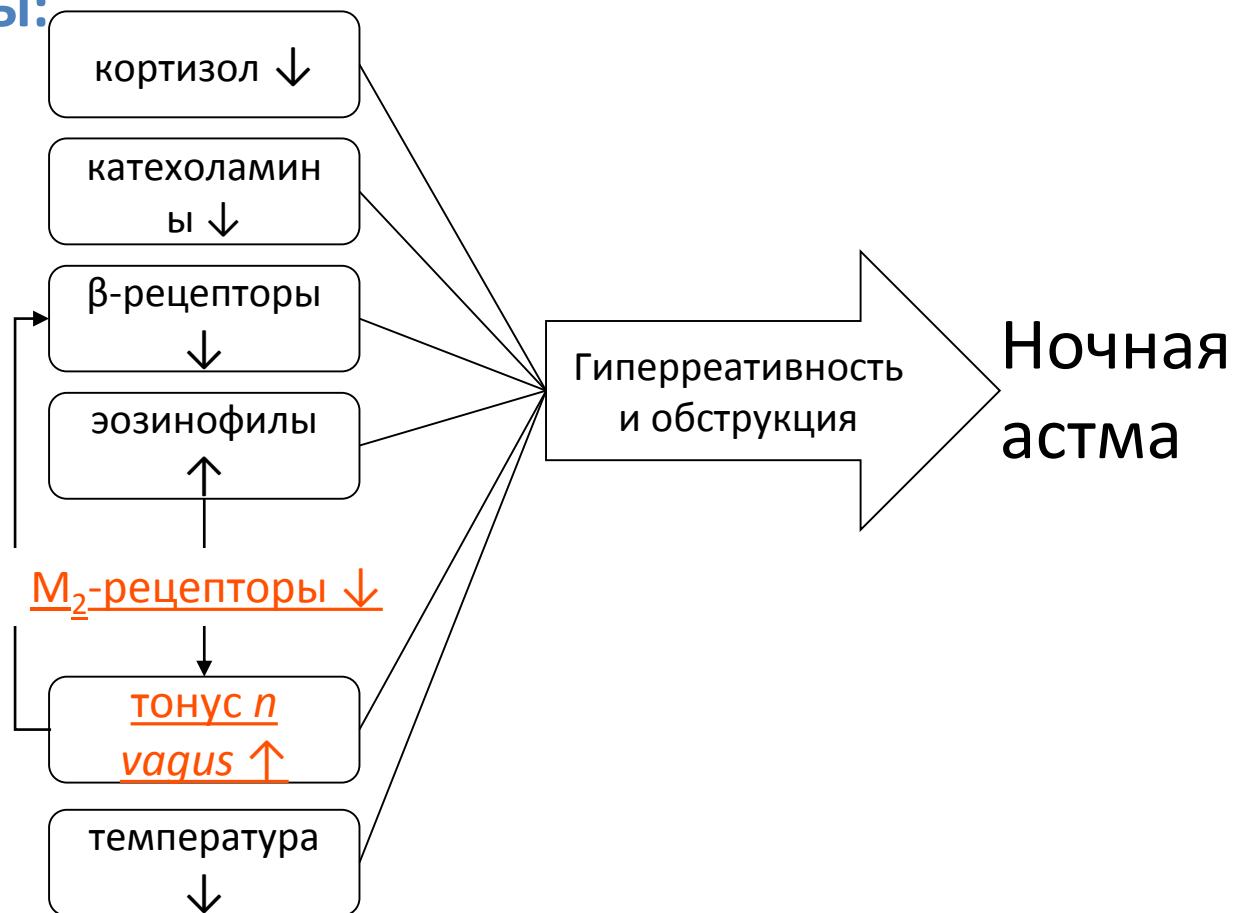
**4. В качестве дополнительных показаний к назначению тиотропия Респимат пациентам с БА можно рассматривать:**

- **преобладание ночные симптомов (D)**
- **курение (в том числе в анамнезе) (C)**
- **наличие фиксированной бронхообструкции при БА (ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%). (B)**
- **положительный бронходилатационный тест с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия, который служит предиктором ответа на терапию тиотропием (B)**

Уровни доказательства рекомендаций – **A** – РКИ и метаанализ, **B** и **C** – РКИ, **D** – мнение экспертов.

# Холинергические механизмы у больных астмой

Циркадные ритмы:  
ночная астма



**Показана одинаковая эффективность тиотропия при различных фенотипических характеристиках больных: пол, ИМТ, наличие и отсутствие атопии, непереносимость аспирина, начало дебюта астмы (D) и она не зависит от возраста**

**«Тиотропия Респимат показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с БА с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема по крайней мере ИГКС»**

**Инструкция по медицинскому  
назначению препарата,  
зарегистрированного в РФ**

# Спирива Респимат: простое использование



## ПОВЕРНИТЕ

- Держите колпачок закрытым
- **ПОВЕРНИТЕ** прозрачную гильзу по направлению красных стрелок, указанных на этикетке, до щелчка (пол-оборота)



## ОТКРОЙТЕ

- **ОТКРОЙТЕ** колпачок до упора



## НАЖМИТЕ

- Плотнo охватите губами мундштук
- Во время медленного и глубокого вдоха **НАЖМИТЕ** кнопку подачи дозы и продолжайте медленный вдох. Задержите дыхание так долго, как Вам удобно
- Закройте колпачок
- Для получения второй дозы повторите этапы «Поверните», «Откройте», «Нажмите». Всего необходимо сделать 2 ингаляции

ДВЕ  
ИНГАЛЯЦИИ  
ОДИН РАЗ  
В ДЕНЬ

**РЕСПИМАТ®**

*Назначается по 5 мкг (2 дозы) 1 раз в день*

*Для лечения бронхиальной астмы можно назначать только Спириву Респимат!*

# Респимат отличается от других систем доставки:

- ✓ низкая скорость и длительное выделение аэрозоли создают оптимальные условия для доставки препарата в дыхательные пути
- ✓ 55 – 81% от дозы представлен частицами оптимального размера
- ✓ минимальная степень депозиции в ротоглотке
- ✓ отсутствие пропеллента
- ✓ простая техника ингаляций: больные с первых дней уверенно обращаются с Респиматом

# GINA-2015: терапия бронхиальной астмы у взрослых пациентов

|                                                             |                                      |                                               |                                                                         |                                                                                         |                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Предпочтительный<br>Препарат для<br>контроля<br>заболевания | <b>Степень 1</b>                     | <b>Степень 2</b><br><br>ИГКС в<br>низкой дозе | <b>Степень 3</b><br><br>ИГКС /ДДБА<br>В низкой дозе                     | <b>Степень 4</b><br><br>ИГКС/ДДБА в<br>Средней/высокой дозе                             | <b>Степень 5</b><br><br>Направить<br>На<br>консультацию<br>По<br>дополнительной<br>терапии ,<br>например,<br>антителами к<br>IgE |
| <i>Другие препараты<br/>для контроля<br/>заболевания</i>    | Рассмотреть<br>ИГКС в низкой<br>дозе | АЛТР<br>Теofilлин в<br>низкой дозе            | ИГКС в средней/<br>низкой дозе +<br>АЛТР (или+<br>теofilлин )           | Добавить<br><b>тиотропий</b><br><br>ИГКС в высокой<br>дозе + АЛТР ( или+<br>теofilлин ) | Добавить<br><b>тиотропий</b><br><br>Добавить<br>СКС в низкой<br>дозе                                                             |
| Препарат<br>неотложной<br>помощи                            | КДБА по<br>потребности               |                                               | КДБА по потребности или<br><b><u>ИГКС /формотерол в низкой дозе</u></b> |                                                                                         |                                                                                                                                  |

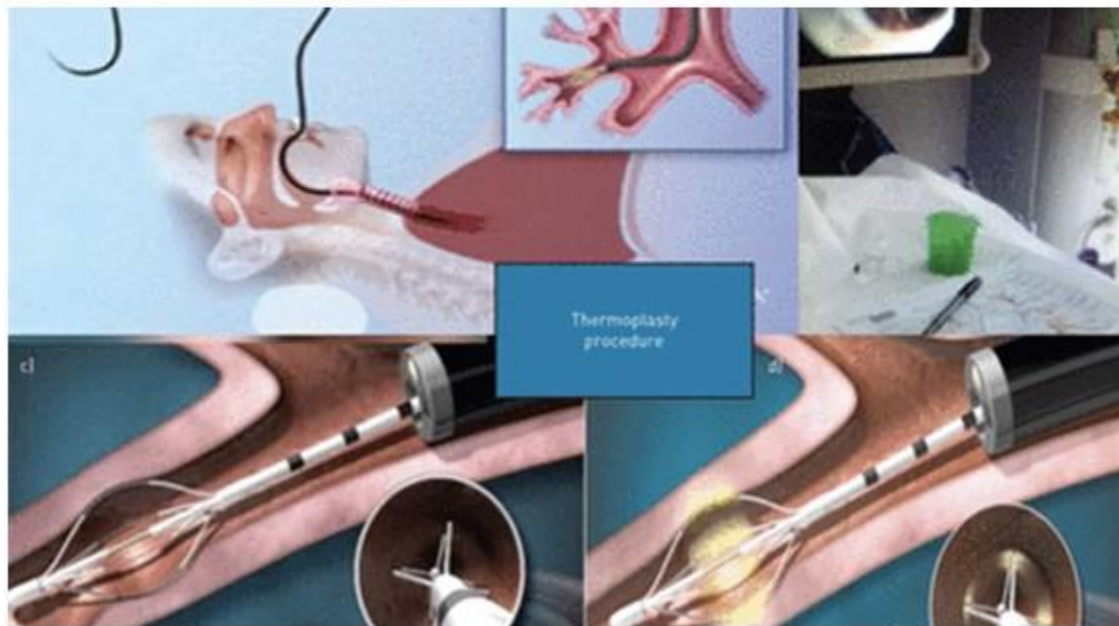
# Таргетная терапия на соответствующие фенотипы БА

| Характеристика                           | Ассоциации                           | Таргетная терапия        |
|------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Тяжелая                                  | Эозинофилия в крови и мокроте        | Anti-IgE (омализумаб)    |
|                                          | Высокий IgE                          | Anti-IL4/IL13            |
|                                          | Высокий F <sub>e</sub> NO            | Anti-IL4 receptor        |
| Эозинофильная астма                      | Эозинофилия в крови и мокроте        | Anti-IL5 (меполизумаб)   |
|                                          | Повторные обострения                 | Anti-IL4/IL13            |
|                                          | Высокий F <sub>e</sub> NO            | Anti-IL4 receptor        |
| Нейтрофильная астма                      | Кортикостероидная нечувствительность | Anti-IL8                 |
|                                          | Бактериальные инфекции               | CXCR 2 antagonists       |
|                                          |                                      | Anti –LTB4               |
|                                          |                                      | Макролиды                |
| Хроническая обструкция дыхательных путей | Ремоделирование дыхательных путей    | Anti-IL13 (лебрикизумаб) |
| Повторные обострения                     | Эозинофилия в мокроте                | Anti-IL5 (меполизумаб)   |
|                                          | Сниженный ответ на ИГКС или СКС      | Anti-IgE (омализумаб)    |
| Кортикостероидная невосприимчивость      | Увеличение нейтрофилов в мокроте     | P18 MAPK inhibitors      |
|                                          |                                      | Теофиллин                |
|                                          |                                      | Макролиды                |

# Заключение

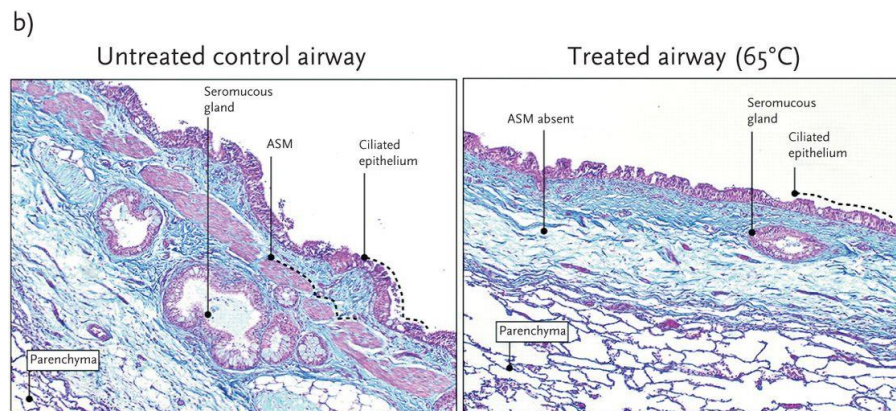
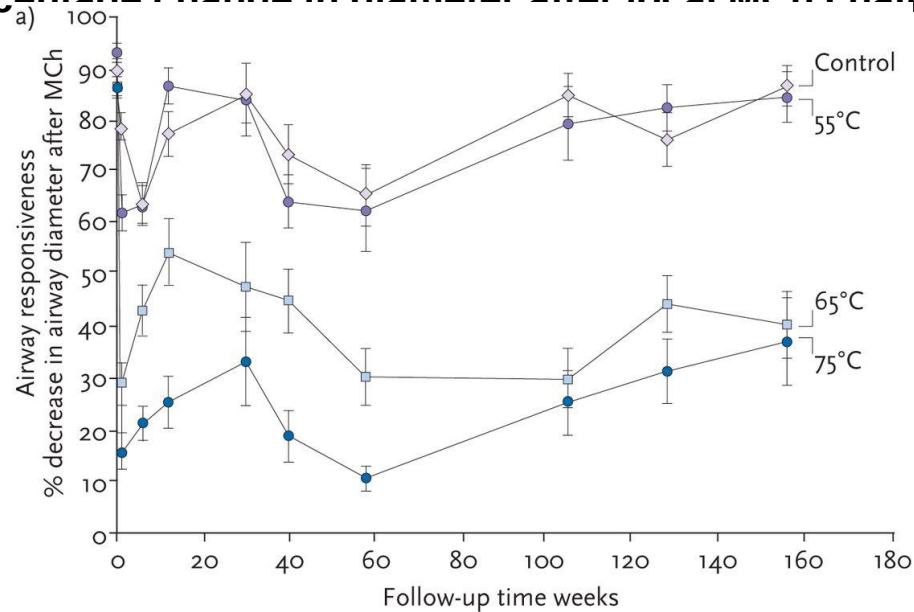
- Пациенты с тяжелой БА составляют  $\approx 20\%$  от всех больных, обращающихся к врачам в РФ, и являются наиболее трудными для лечения
- Они рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота обострений, незапланированных визитов к врачу, госпитализаций и требуют больших экономических затрат ( $\approx 50\%$  от всех затрат, обусловленных заболеванием)
- Будущие перспективы в терапии тяжелой БА – назначение таргетной терапии.

# Bronchial thermoplasty



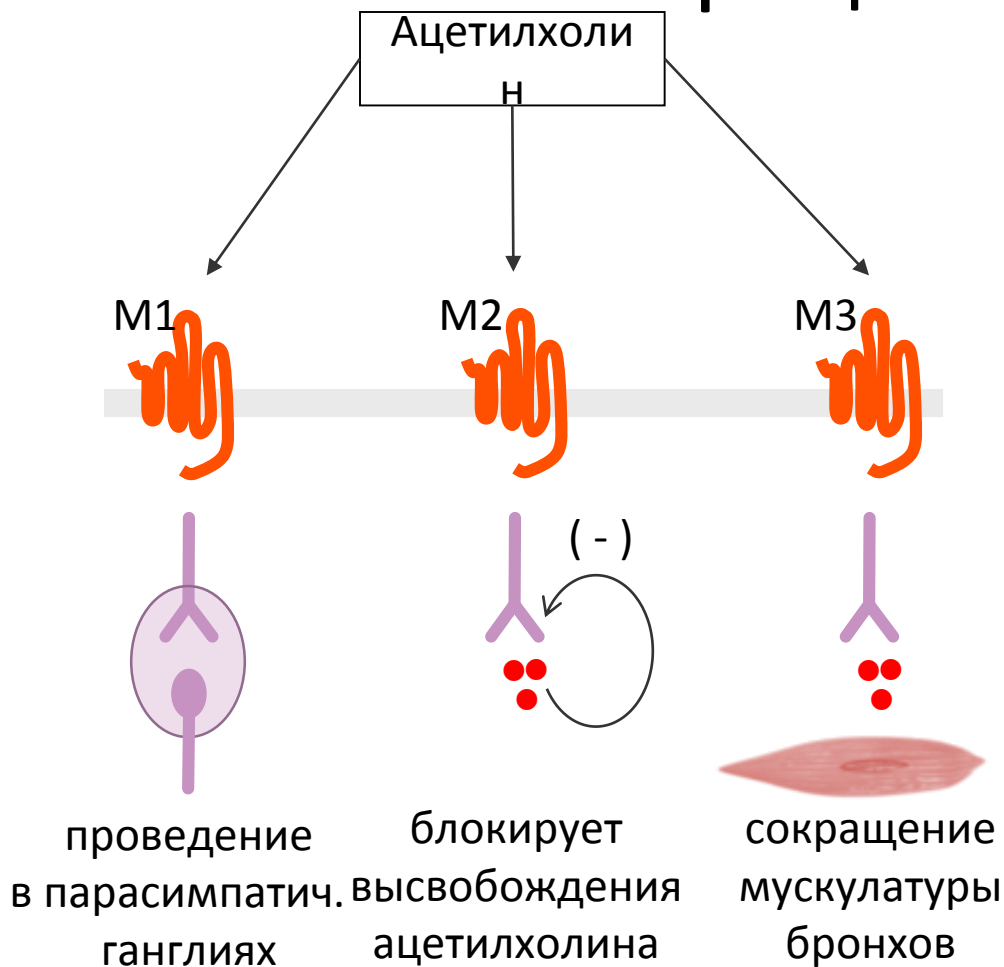


# **Effect of treatment with bronchial thermoplasty at different temperature on airway responsiveness to methacholine (MCh) and airway pathology in dogs. a) Airway responsiveness (percentage change in diameter after local MCh challenge) in dogs treated**



**Stephen Bicknell et al. Breathe 2014;10:48-59**

# Подвиды холинергических рецепторов



Clinicians should maintain a degree of scepticism regarding the diagnosis and establish whether the patient's history and evaluation truly represent asthma.

Misdiagnosis of non-asthmatic conditions as uncontrolled asthma has been reported to be as high as 12–30%

Referral to a specialised centre where patients can undergo a systematic evaluation, resulted in 30–50% of patients previously called severe, being classed as difficult-to-control [



