



# Бронхиальная астма в свете современных рекомендаций: по материалам конгресса «Человек и лекарство» и III Саммита пульмонологов

Одной из ключевых тем научных сессий и школ для практикующих врачей, состоявшихся в рамках XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» и III Саммита пульмонологов (8–11 апреля 2019 г., Москва), стали диагностика и лечение бронхиальной астмы в свете обновленных рекомендаций GINA 2019 г. Основные изменения касаются отказа от использования короткодействующих бета-агонистов в монотерапии и целесообразности назначения всем взрослым и подросткам с астмой ингаляционных глюкокортикостероидов в низких дозах для снижения риска серьезных осложнений. К обсуждению вопросов ведения пациентов с бронхиальной астмой была привлечена широкая аудитория врачей общей практики, пульмонологов и врачей других специальностей.

## Актуальность

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящее дыхание, хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

БА является широко распространенным заболеванием. В мире насчитывается по крайней мере 235 млн пациентов с БА. Согласно

результатам недавно проведенных в Российской Федерации эпидемиологических исследований, распространенность БА среди взрослых достигает 6,9%, среди детей и подростков – около 10%<sup>1,2</sup>. В большинстве стран, в частности в России, число больных БА, особенно детей, ежегодно увеличивается. Так, в 2014 г. доля диагностированных больных БА в России составила 15–20% общего числа пациентов (961 на 100 тыс. населения)<sup>3</sup>. По данным экспертов Chronic Respiratory Disease Collaborators (GBD), в 2015 г. распространенность БА в мире уве-

личилась на 12,6% по сравнению с 1990 г.<sup>4</sup>

Неконтролируемая астма остается серьезной проблемой здравоохранения. По данным опроса 8000 пациентов из 11 европейских стран, примерно 45% пациентов имели неконтролируемую астму. Помимо низкого уровня контроля симптомов БА 44% пациентов сообщали об использовании пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) в течение последних 12 месяцев, 24% пациентов совершали визиты в отделения скорой помощи и 12% были госпитализированы<sup>5</sup>. Эти данные

<sup>1</sup> Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol. 9. P. 963–974.

<sup>2</sup> Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 4-е изд. М., 2012.

<sup>3</sup> Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. 2018. Т. 28. № 3. С. 341–358.

<sup>4</sup> GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet Respir. Med. 2017. Vol. 5. № 9. P. 691–706.



свидетельствуют о высокой частоте обострений БА.

Как показывают результаты отечественного исследования, в России также весьма актуальна проблема контроля астмы, ведь только 23% пациентов достигают полного контроля заболевания. Среди причин недостаточного контроля БА выделяют низкую приверженность терапии (43%), экспозицию триггеров (29%), плохую коммуникацию с врачом (21%), неадекватную терапию (20%), наличие сопутствующих заболеваний (15%), курение (15%), неадекватную технику ингаляции (6%)<sup>6</sup>. Именно поэтому основными мерами по профилактике обострений астмы и контролю симптомов, выделенными авторами Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) 2019 г., считаются применение базовой терапии ингаляционными ГКС (ИГКС) в низких дозах, терапии модифицируемых факторов риска и сопутствующих заболеваний и при необходимости нефармакологических методов.

### Диагностика бронхиальной астмы

В ходе конгресса «Человек и лекарство» состоялась практическая школа, посвященная обсуждению «подводных камней» диагностики астмы. Согласно российским и международным руководствам, диагноз БА устанавливают на основании жалоб и анамнестических данных пациента, результатов функциональных методов обследования и исключения других заболеваний<sup>7,8</sup>. К характерным симптомам БА относятся свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель. У пациен-

тов с БА симптомы ухудшаются ночью и рано утром, возникают при физической нагрузке, в действии аллергенов и холодного воздуха, на фоне приема аспирина или бета-блокаторов.

У пациентов с симптомами БА необходимо тщательно собирать анамнез и выполнять физикальное обследование. При непосредственном обследовании чаще выявляют свистящие хрипы, которые в ряде случаев выслушиваются только во время форсированного выдоха. Однако в связи с вариабельностью проявлений БА изменения со стороны дыхательной системы могут отсутствовать. Всем пациентам с подозрением на БА целесообразно выполнять спирометрию с бронходилатационным тестом в качестве начального исследования для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей. Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации по объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составляет не менее 12%. При этом абсолютный прирост достигает 200 мл и более.

Согласно руководству GINA 2019 г., классифицировать БА следует в зависимости от контроля симптомов. Важно оценить симптомы в течение последних четырех недель, в частности наличие дневных симптомов БА чаще двух раз в неделю, ночных пробуждений из-за симптомов БА, необходимость применения средства для купирования симптомов чаще двух раз в неделю (за исключением случаев применения средства для купирования симптомов перед физической нагрузкой), ограничение актив-

ности из-за БА. Если пациент отвечает отрицательно на все вопросы, то речь идет о хорошо контролируемой БА. При одном-двух положительных ответах говорят о частично контролируемой БА. При наличии трех-четырёх симптомов имеет место неконтролируемое течение заболевания.

При ведении пациентов с БА, особенно с обострениями, важно с момента постановки диагноза периодически оценивать факторы риска<sup>7,8</sup>. Потенциально модифицируемыми независимыми факторами риска обострений астмы считаются неконтролируемые симптомы, чрезмерное использование короткодействующих бета-агонистов (КДБА) (более одного ингалятора 200 доз/месяц), неадекватная терапия ИГКС (отсутствие назначений ИГКС, плохая приверженность лечению, неправильная техника ингаляции), низкий ОФВ<sub>1</sub>, существенные психологические или социально-экономические проблемы, контакт с триггерами (курение, аллергены), коморбидные состояния (ожирение, риносинусит, подтвержденная пищевая аллергия), эозинофилия мокроты или крови, беременность.

### Обновленные рекомендации GINA 2019 г.

Недавно была опубликована версия обновленного основного руководства по ведению больных БА GINA-2019. В терапии астмы произошло несколько кардинальных изменений<sup>8</sup>. В частности, из соображений безопасности больше не рекомендуется использовать КДБА в монорежиме. Хотя КДБА и обеспечивают краткосрочное облегчение симп-

<sup>5</sup> Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey // NPJ Prim. Care Respir. Med. 2014. Vol. 24. ID 14009.

<sup>6</sup> Allegra L., Cremonesi G., Girbino G. et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results // Respir. Med. 2012. Vol. 106. № 2. P. 205–214.

<sup>7</sup> Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2019. Российское респираторное общество.

<sup>8</sup> Global Initiative for Asthma. GINA 2019 // ginasthma.org/gina-reports/ Дата обращения 06.10.2019.



томов астмы, они не защищают пациентов от серьезных обострений, а регулярное или частое использование КДБА повышает риск обострений заболевания. В GINA 2019 г. отмечается целесообразность назначения всем взрослым и подросткам с астмой либо симптоматической (при легкой форме астмы), либо ежедневной терапии низкими дозами ИГКС с целью снижения риска серьезных осложнений. В последней версии GINA также прописаны новые рекомендации по ведению пациентов с легкой формой БА, которые стали кульминацией 12-летней кампании по получению доказательств эффективности терапии у данной группы пациентов. При легкой форме астмы при необходимости следует назначать в низких дозах формотерол – длительно действующий бета-агонист (ДДБА) или, если он недоступен, ИГКС в низких дозах всякий раз, когда используется КДБА. Данные рекомендации базируются на результатах крупных хорошо спланированных исследований. Например, в исследовании 2018 г. терапия будесонидом в низкой дозе с формотеролом в отличие от монорежима КДБА приводила к снижению частоты тяжелых обострений на 64%<sup>9</sup>. Еще одно обновление в руководстве GINA-2019 касается использования азитромицина у пациентов с астмой off-label. Азитромицин в настоящее время не имеет показаний для длительного использования у больных БА, однако положительные эффекты его применения поддерживаются результатами многочисленных исследований. Помимо этого длительная терапия макролидами демонстрирует благоприятный эффект и у пациентов с другими легочными заболеваниями, например бронхоэктазами. Азитромицин может использоваться у пациен-

тов с умеренной, тяжелой и легкой астмой. Кроме того, азитромицин рекомендуется назначать пациентам с симптомной астмой, несмотря на использование умеренных или высоких доз ИГКС/ДДБА, после учета возможных побочных эффектов.

Изменения коснулись также применения высоких доз ИГКС/ДДБА. ИГКС/ДДБА в высоких дозах теперь предусмотрены только на пятой ступени терапии (ранее – на четвертой). С учетом возможных нежелательных явлений ИГКС в высоких дозах назначают только на несколько месяцев. Поддерживающая терапия пероральными ГКС не позиционируется как терапия выбора на пятой ступени из-за высокого риска неблагоприятных исходов.

Один из пунктов нового руководства гласит, что дупилумаб, антагонист альфа-субъединицы рецептора интерлейкина (ИЛ) 4, рекомендуется в дополнение к терапии у пациентов 12 лет и старше с тяжелой астмой 2-го типа или стероид-зависимой БА.

### Рациональная фармакотерапия бронхиальной астмы в свете рекомендаций GINA-2019

В программе конгресса «Человек и лекарство» ступенчатая терапия БА заняла особое место. В российских рекомендациях и руководстве GINA подчеркивается важность персонализированного подхода к лечению, основанного на оценке ответа на терапию (симптомы заболевания, частота обострений, побочные эффекты, легочная функция, удовлетворенность пациента), глобальной оценке (подтверждение диагноза, при необходимости контроль симптомов и модифицируемых факторов риска, включая функцию легких, техника ингаляции, цели пациентов) и коррекции терапии (лечение модифицируемых факторов риска и сопутствующих

патологий, препараты для лечения астмы и немедикаментозные вмешательства).

В обновленной версии GINA предусмотрено пять ступеней лечения астмы. На первой в качестве предпочтительной базисной терапии фигурируют ИГКС в низких дозах в комбинации с формотеролом. Альтернативой считаются низкие дозы ИГКС, применяемые тогда же, когда и КДБА. На второй ступени показано применение ИГКС в низких дозах или ИГКС в низких дозах + формотерол. В качестве альтернативных препаратов рассматриваются антагонисты лейкотриеновых рецепторов или низкие дозы ИГКС, используемые тогда же, когда и КДБА. На третьей ступени в качестве базисной терапии назначают ИГКС в низких дозах + ДДБА или средние дозы ИГКС либо низкие дозы ИГКС + антагонисты лейкотриеновых рецепторов. На четвертой ступени базисной терапии предусмотрены средние дозы ИГКС + ДДБА. Альтернативой считаются ИГКС в высоких дозах, при необходимости в комбинации с титотропией бромидом или антагонистом лейкотриеновых рецепторов. Последняя, пятая ступень предполагает назначение высоких доз ИГКС + ДДБА, а также определение фенотипа/эндотипа астмы ± назначение дополнительных препаратов, например титотропия бромид, анти-IgE, анти-ИЛ-5/5R, анти-ИЛ-4R. Альтернативой считается добавление низких доз пероральных ГКС. В качестве скоропомощных препаратов на всех ступенях фигурируют низкие дозы ИГКС + формотерол<sup>8</sup>.

### Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы

Одной из мер по оптимизации терапии бронхиальной астмы, в частности тяжелой, признано выделение фенотипов и эндотипов заболевания. Под фенотипами БА

<sup>9</sup> O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 20. P. 1865–1876.



понимают узнаваемые кластеры демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик БА, которые являются результатом взаимодействия генов пациента с внешней средой. Согласно GINA-2019, выделяют пять фенотипов БА: аллергическую, неаллергическую, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА у больных с ожирением<sup>8</sup>.

Эндотип представляет собой субтип болезни, детерминированный уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, поскольку эндотип – это молекулярная основа фенотипов. У больных тяжелой БА выделяют следующие эндотипы: эозинофильный (эозинофилы мокроты  $\geq 3\%$ ), нейтрофильный (нейтрофилы мокроты  $> 61\%$  или  $\geq 76\%$ , по данным различных авторов), смешанный (эозинофилы мокроты  $\geq 3\%$ , нейтрофилы мокроты  $> 61\%$  или  $\geq 76\%$ ), малогранулоцитарный (с нормальным содержанием эозинофилов и нейтрофилов, присутствуют только резидентные клетки). Однако следует отметить, что в настоящее время не существует единой точки зрения в отношении критериев выделения фенотипов, что обусловлено прежде всего отсутствием специфичных для большинства фенотипов биомаркеров. Единственным объективным критерием является наличие или отсутствие эозинофилии<sup>3</sup>. Отдельно выделяют такое понятие, как тяжелая астма. Она характеризуется неконтролируемыми симптомами, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшением симптомов после уменьшения высоких доз ГКС. Большая часть больных тяжелой БА имеет Т2-эндотип БА

и эозинофильное воспаление в слизистой оболочке нижних дыхательных путей, в формировании которого участвуют Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), генерирующие цитокины Т2-профиля: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13.

### Терапия модифицируемых факторов риска

В рамках конгресса «Человек и лекарство» и III Саммита пульмонологов подробно обсуждались возможности коррекции модифицируемых факторов риска как путь к контролю БА. У пациентов с одним и более тяжелым обострением за последний год необходимо рассмотреть альтернативную терапию для контроля симптомов, например ИГКС/формотерол в качестве поддерживающий и симптоматической терапии. Если у пациента нет модифицируемых факторов риска, необходимо перейти на следующую ступень терапии и выявить триггеры обострений астмы, которых можно избежать. Для пациентов-курильщиков предусмотрено мотивационное консультирование, направленное на отказ от курения, в том числе с помощью фармакологической терапии. В случае плохого контроля симптомов астмы рассматривают терапию высокими дозами ИГКС. Пациентам с низким ОФВ<sub>1</sub> (особенно  $< 60\%$  должного) назначают трехмесячную терапию высокими дозами ИГКС и/или двухнедельную пероральными ГКС. Необходимо исключить другие легочные заболевания, например хроническую обструктивную болезнь легких. В отсутствие улучшения на фоне высокодозовой ГКС-терапии прибегают к экспертному мнению. Пациенты с БА и ожирением должны предпринять меры, направленные на снижение веса, поскольку ожирение ассоциировано с повышением частоты обостре-

ний, ухудшением показателей легочной функции и плохим контролем симптомов. Наглядно показано, что у пациентов с сопутствующим ожирением происходят механические изменения дыхательных путей и легочной паренхимы, более выражено воспаление дыхательных путей<sup>10</sup>. Пациентам, контактирующим с аллергенами, по возможности следует избегать их воздействия. У таких пациентов целесообразно рассмотреть следующую ступень терапии для контроля за симптомами. У симптомных взрослых с аллергией к клещам домашней пыли с аллергическим ринитом должна быть рассмотрена возможность назначения сублингвальной иммунотерапии, несмотря на терапию ГКС.

### Заключение

Бронхиальная астма – социально значимое заболевание, ассоциированное с высокой частотой обращения за медицинской помощью и смертностью. Трудности диагностики и лечения астмы стали одной из важных тем для обсуждения на национальном конгрессе «Человек и лекарство» и III Саммите пульмонологов. В рамках конгресса «Человек и лекарство» были апробированы клинические алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. В настоящее время одобрены и доступны для использования в клинической практике алгоритмы по диспепсии, неалкогольной жировой болезни печени, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, стабильной ишемической болезни сердца, табачной зависимости, сахарному диабету 2-го типа, острому и рецидивирующему циститу, острому среднему отиту, острому и рецидивирующему тонзиллофарингиту, острому бронхиту, острому и хроническому риносинуситу и вакцинопрофилактике. ☺

Пульмонология

<sup>10</sup> Baffi C.W., Winnica D.E., Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications // Asthma Res. Pract. 2015. Vol. 1. ID 1.