

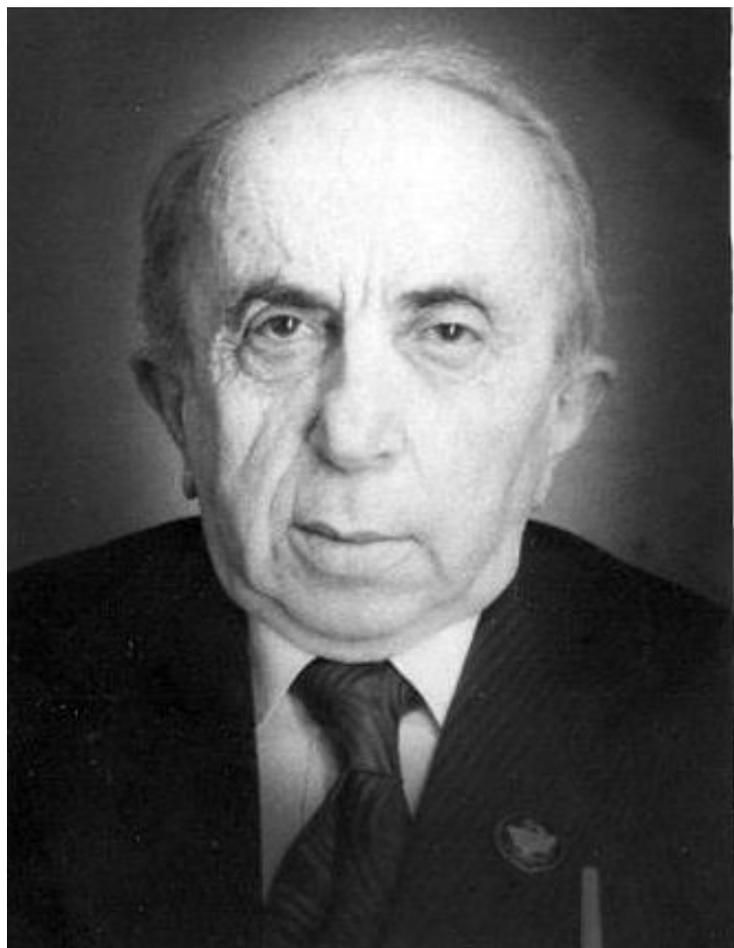
# **Бронхиальная астма: последние новости**

РС Фассахов

Смоленск

2 марта 2019

# Смоленск



# Что нового

- ◆ Легкая астма
- ◆ Тяжелая БА

# Комбинация будесонид-формотерол по потребности при легкой БА

M.B., J. Mark FitzGerald, M.D., Eric D. Bateman, M.D., Peter J. Barnes, M.D., Nanshan Zhong, Ph.D., Christina Keen, M.D., Carin Jorup, M.D., Rosa Lamarca, Ph.D., Stefan Ivanov, M.D., Ph.D., and Helen K. Reddel, M.B., B.S., Ph.D.

N Engl J Med  
Volume 378(20):1865-1876  
May 17, 2018



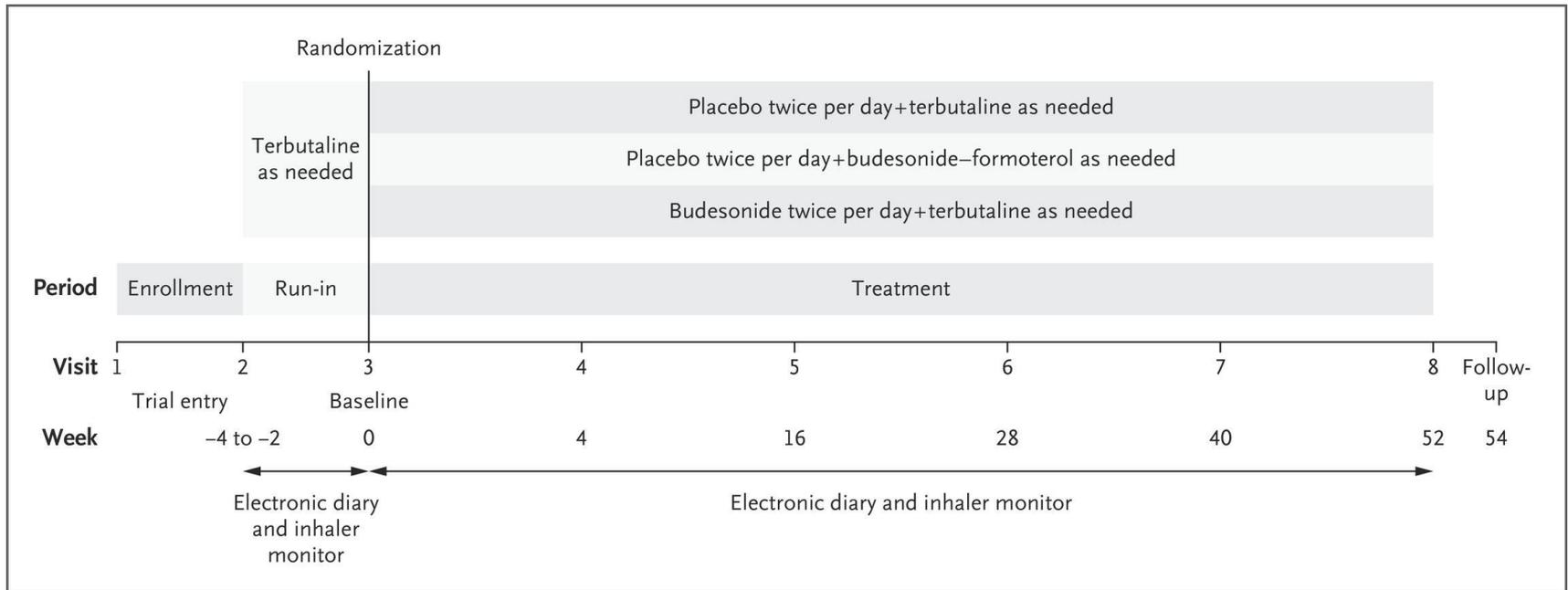
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# Обзор исследования

- Сравнивали применение будесонид/формотерола в одном ингаляторе Турбухалер по потребности с постоянным приемом ИГКС или КДБА у больных легкой БА.
- Комбинация оказалась более эффективной по сравнению с ДДБА но менее эффективной чем постоянный прием.
- Комбинированная терапия и постоянный прием ИГКС превосходили по эффективности прием  $\beta$ -агонистов.

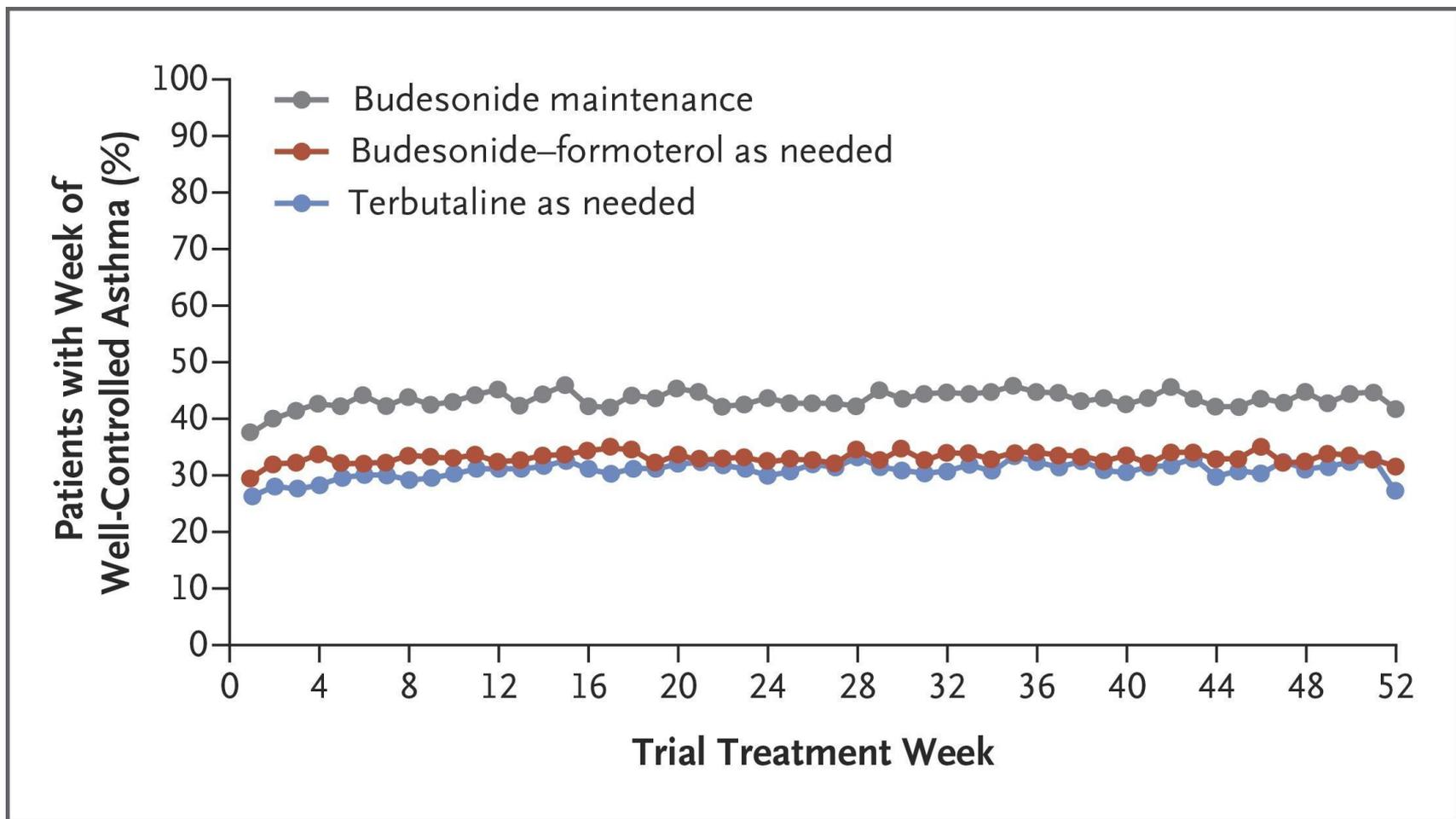


# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



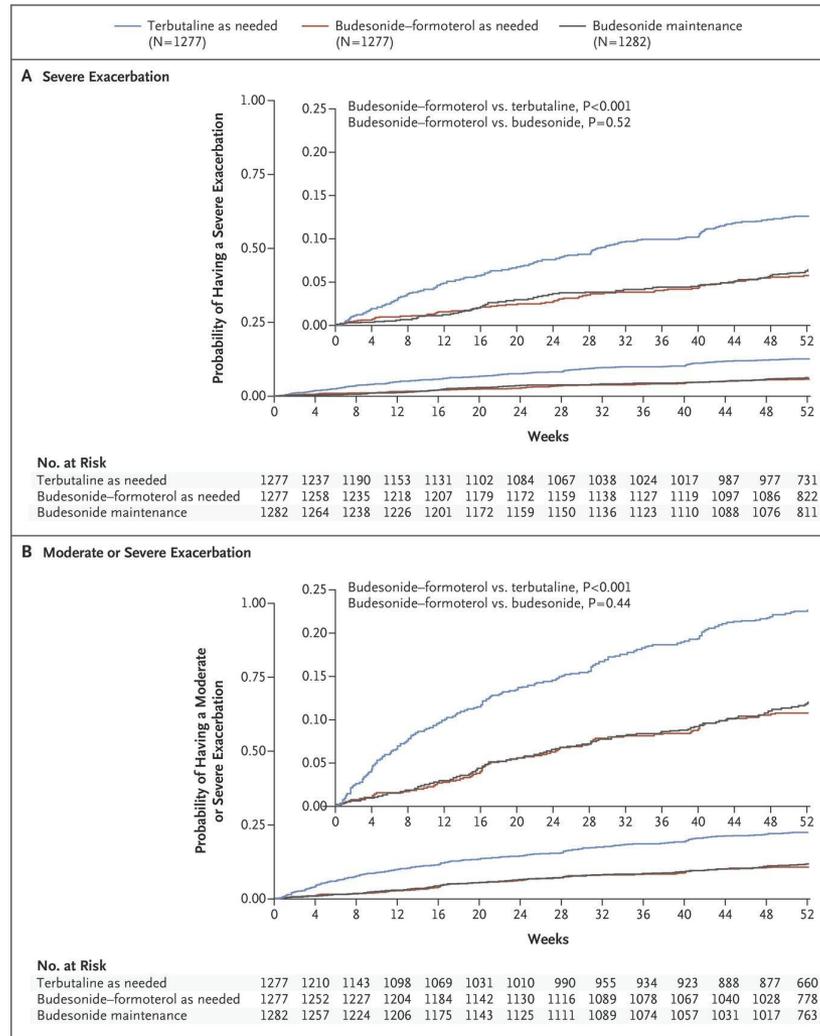
O'Byrne PM et al. N Engl J Med 2018;378:1865-1876

## Количество дней с полным контролем БА по данным электронных.



O'Byrne PM et al. N Engl J Med 2018;378:1865-1876

# Время до первого обострения



## Заключение

- У больных с легкой БА Буд/Форм по потребности превосходил по количеству недель с хорошо контролируемой БА тербуталин, но был хуже постоянного приема будесонида.
- Количество обострений в группах, получавших будесонид, не отличалось, но было ниже, чем в группе получавших тербуталин при дозе будесонида в 4 раза меньшей чем при постоянной поддерживающей терапии.





GINA

# DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA

in adolescent  
and adult  
patients

Diagnosis and Management

*A GINA Pocket Guide  
For Health  
Professionals*

November 2018

# GINA SEVERE ASTHMA 2018

- Понимание трудной для терапии и тяжелой БА начинается с концепции неконтролируемой БА, которая включает в себя один или оба :
  - Плохой контроль симптомов (частые симптомы или использование препаратов скорой помощи, вызванное БА ограничение активности, ночные пробуждения из-за БА)
  - Частые обострения ( $\geq 2$ / в год), требующие назначения системных ГКС, или тяжелые обострения ( $\geq 1$ /год), требующие госпитализации
- **Трудно поддающаяся терапии БА (Difficult-to-treat asthma)** = это БА, которая не контролируется несмотря на терапию 4-5 ступени (средние или высокие дозы ИГКС со вторым контролирующим препаратом, постоянный прием системных ГКС), либо требует такой терапии для хорошего контроля симптомов и снижения риска. Это не «трудные больные». В большинстве случаев БА может протекать как трудная для лечения в связи с корригируемыми причинами, такими как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность, курение, сопутствующие заболевания, или в связи с ошибочным диагнозом.
- **Тяжелая БА (severe BA)** Это часть больных с трудно поддающейся терапии БА. Эта БА не контролируется несмотря на приверженность к максимально оптимизированной терапии БА, корригированной сопутствующей патологии, и течение которой ухудшается при снижении высоких доз получаемых препаратов. То есть тяжелая БА – это ретроспективный диагноз. Применяемый до сих пор термин «тяжелая рефрактерная к терапии БА в настоящее время не используют в связи с появлением биолоджиков.
- **БА не относят к тяжелой, если состояние больного существенно улучшается после коррекции техники ингаляции и приверженности.**

# GINA SEVERE ASTHMA 2018

Сколько больных страдают тяжелой БА?



# Воспаление при астме: гетерогенность и фенотипы

## ▪ T2 Астма (Type 2 asthma):<sup>1,2</sup>

- Более тяжелая
- Наличие эозинофилов и атопического/IgE компонентов
- Ранний возраст дебюта
- Чувствительна к глюкокортикостероидам

## ▪ Не-T2 Астма (Non-type 2 asthma):<sup>1,2</sup>

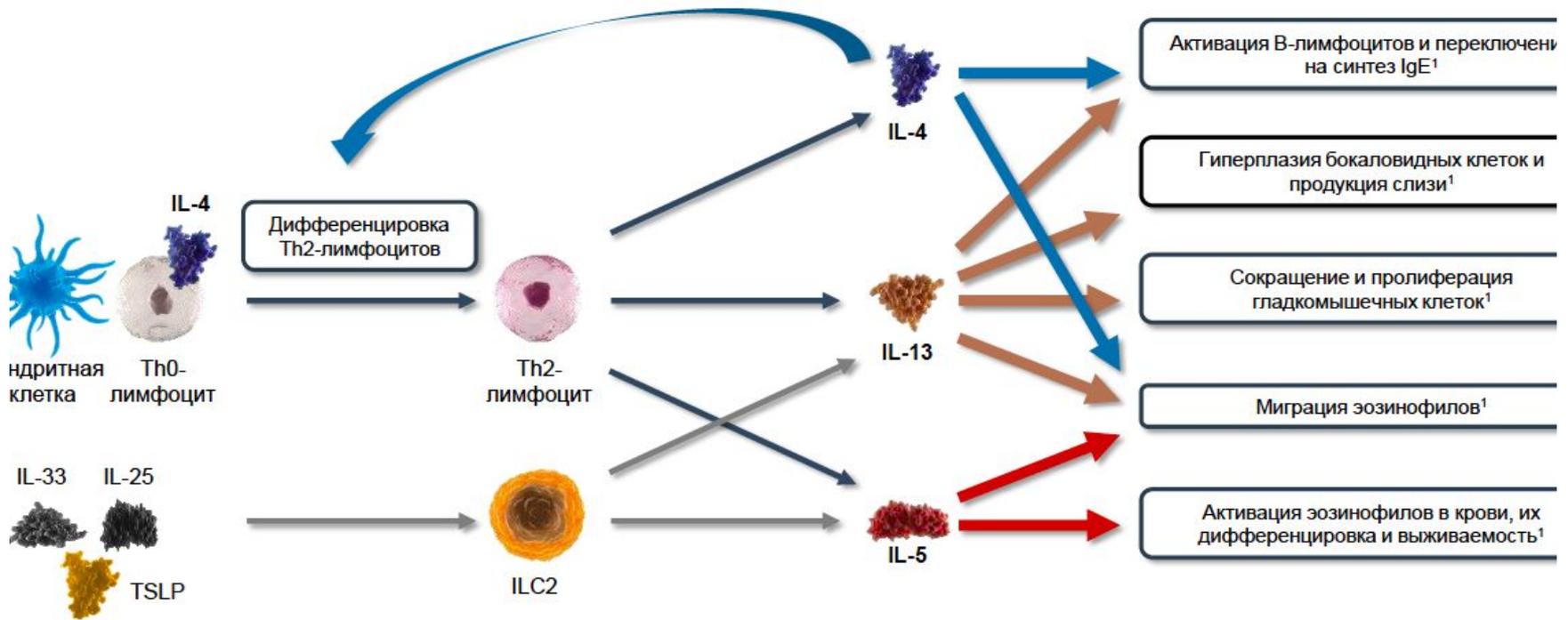
- Менее тяжелая
- Отсутствие эозинофилии
- Обычно дебют у взрослых
- Может ассоциироваться с ожирением, нейтрофилией и курением
- Низкая чувствительность к глюкокортикостероидам

Астма <sup>1-3</sup>	
T2 Астма (с высоким уровнем маркеров воспаления 2-го типа – Type 2-High) IL-4, IL-13, IL-5	Астма не-TH2 (с низким уровнем маркеров воспаления 2-го типа – Type 2-low)
Повышение уровня эозинофилов в крови	Повышение уровня нейтрофилов в крови
Повышение уровня эозинофилов в тканях	Слабый ответ на глюкокортикостероиды
Повышение IgE в сыворотке	Ассоциируемая с ожирением
Повышение FeNO	
Сопутствующие CRSsNP/CRSwNP	
Сопутствующий атопический дерматит	
Хороший ответ на глюкокортикостероиды	

Астма это не единое заболевание, а ряд сложных, перекрывающихся фенотипов

# Th2 фенотип

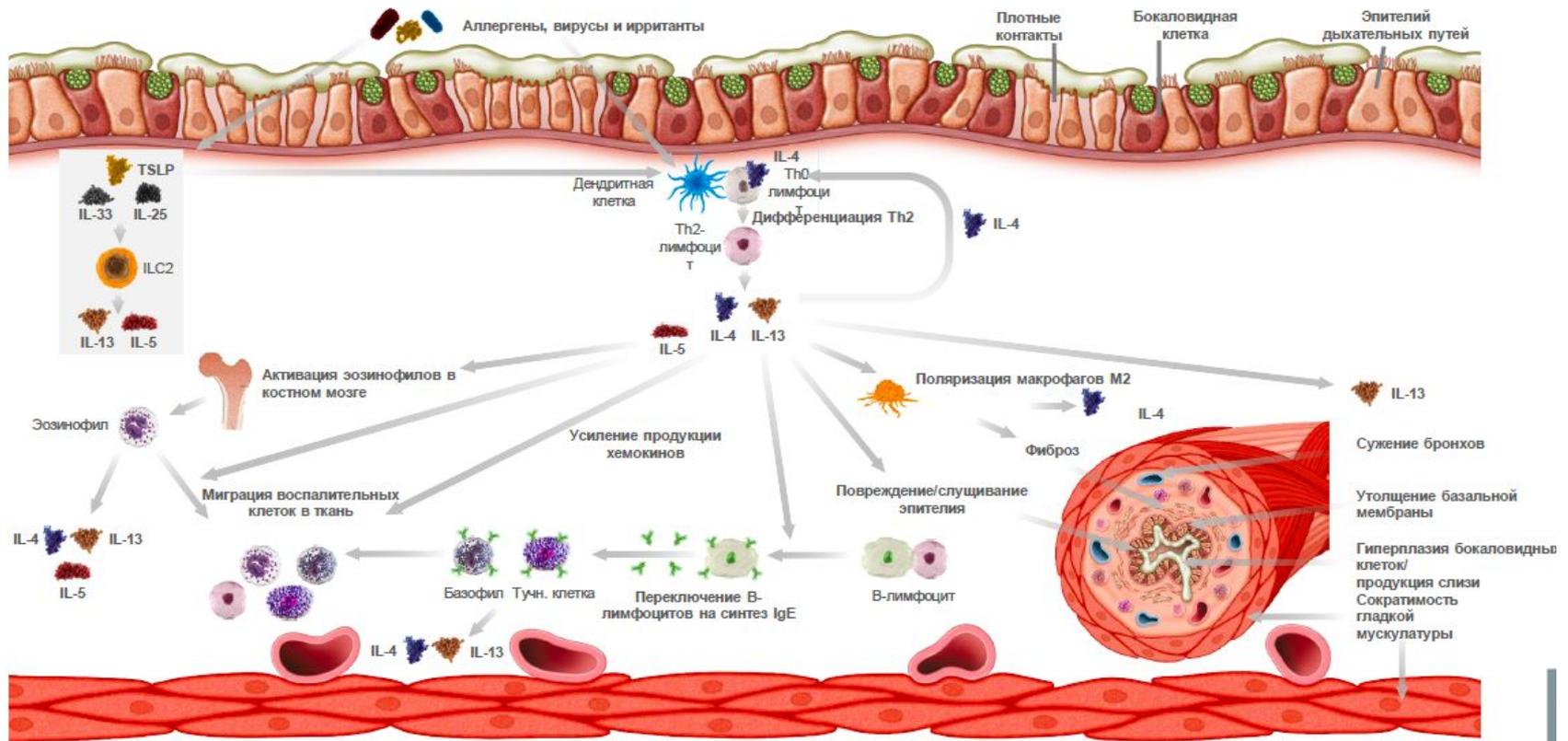
Воспалительный ответ 2-го типа — это согласованная реакция, реализуемая за счет как врожденного, так и адаптивного иммунитета

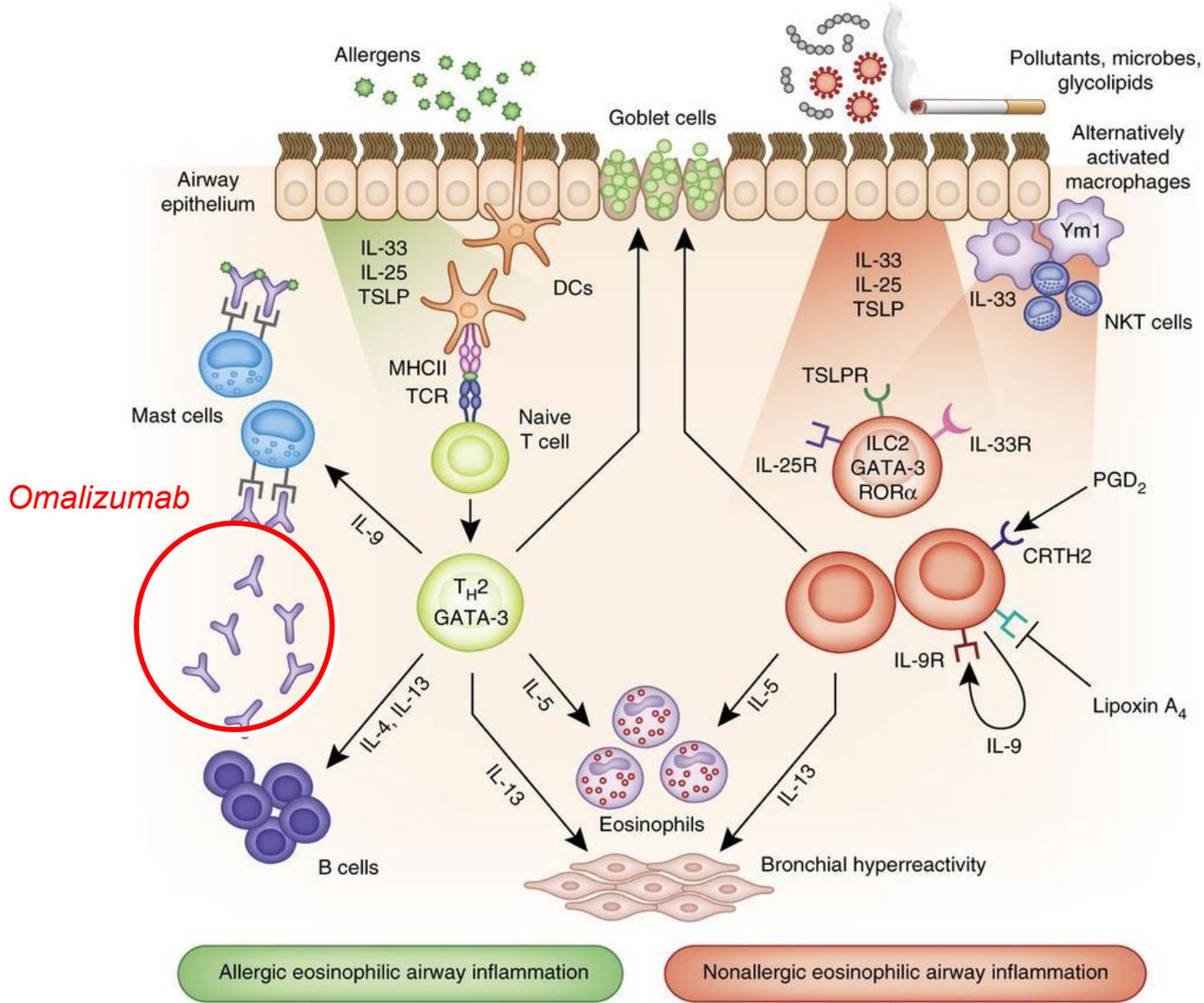


Цитокины воспаления 2-го типа IL-4, IL-13 и IL-5 имеют индивидуальные и частично совпадающие функции при реализации воспалительного ответа 2-го типа <sup>1,2</sup>

# Th2 фенотип

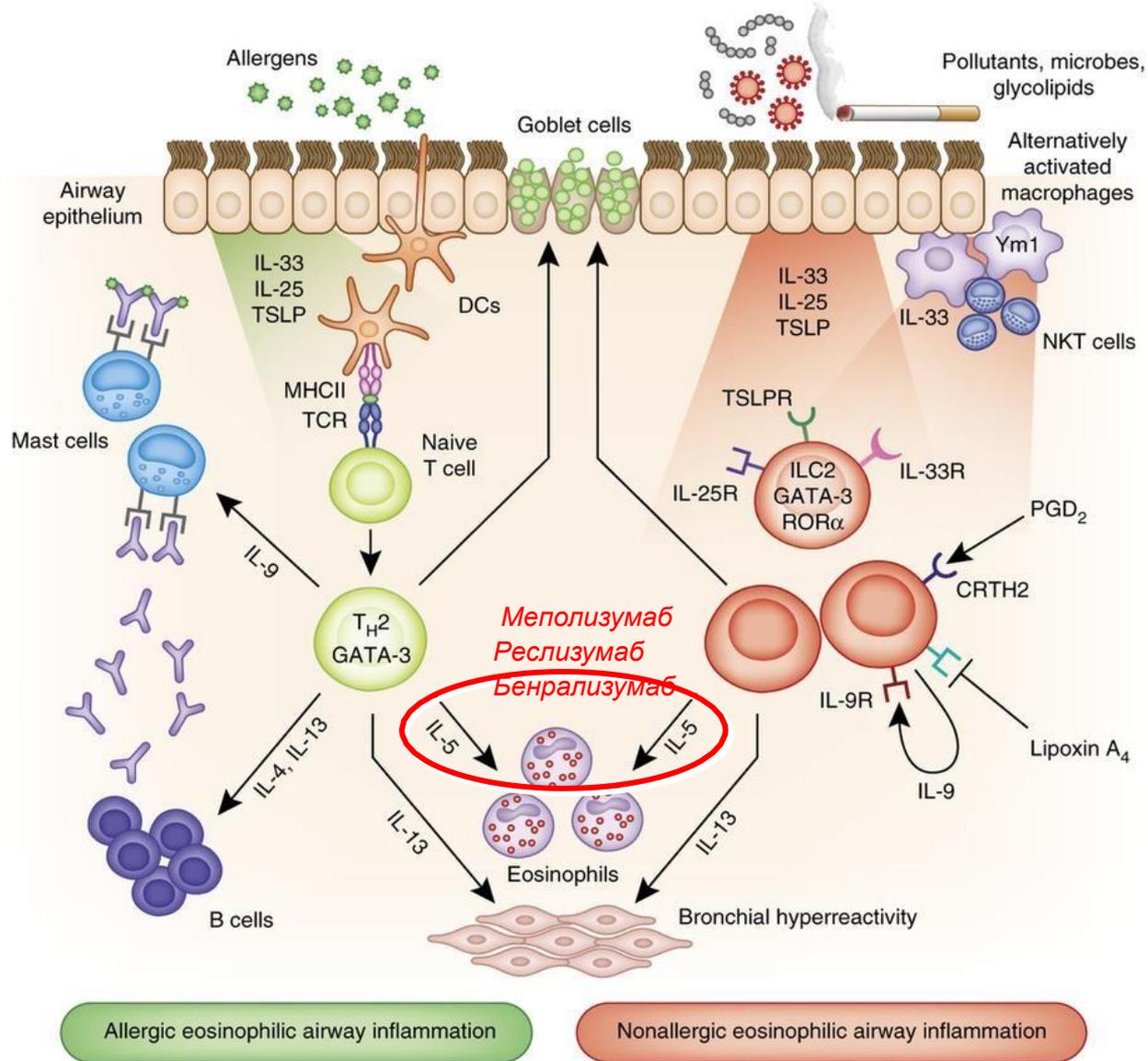
IL-4, IL-13 и IL-5 являются цитокинами 2-го типа, которые играют важную роль в патофизиологии астмы<sup>1-6</sup>





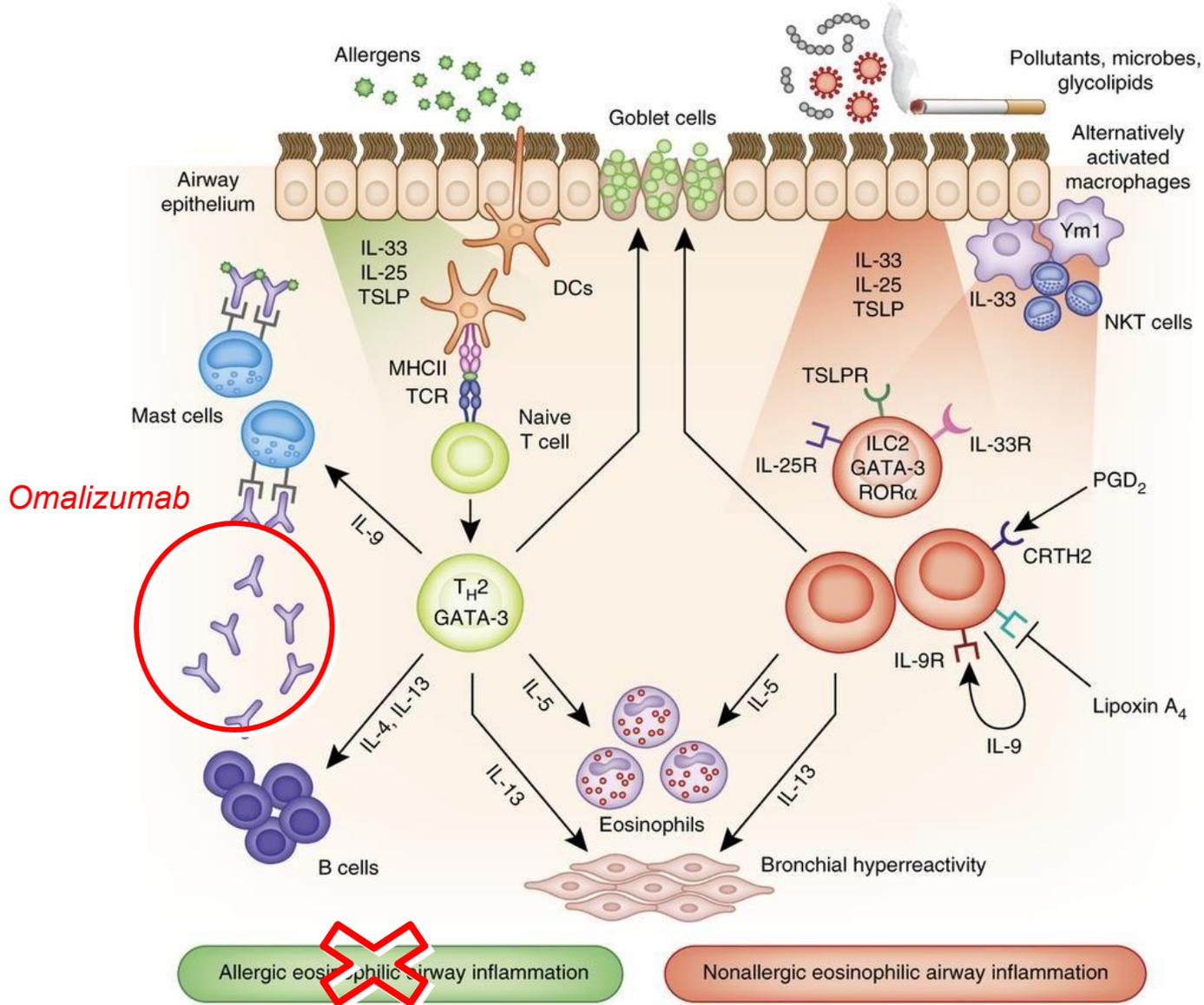
Kim Caesar/Nature Publishing Group

In atopic asthma (left), eosinophilic airway inflammation and BHR are driven by adaptive T<sub>H</sub>2 cells that are stimulated by DCs to produce IL-5, IL-13 and IL-4, the latter driving IgE synthesis. In nonatopic or intrinsic asthma (right), which is not dependent on adaptive immunity, ILC2 cells produce IL-5 and IL-13 and thus cause eosinophilia and BHR. As there is no specific allergen involved and as ILC2 cells produce little IL-4, there is no associated IgE response from B cells. Modified from ref. [185](#). MHCII, MHC class II; TSLPR, receptor for TSLP; NKT cells, natural killer T cells.



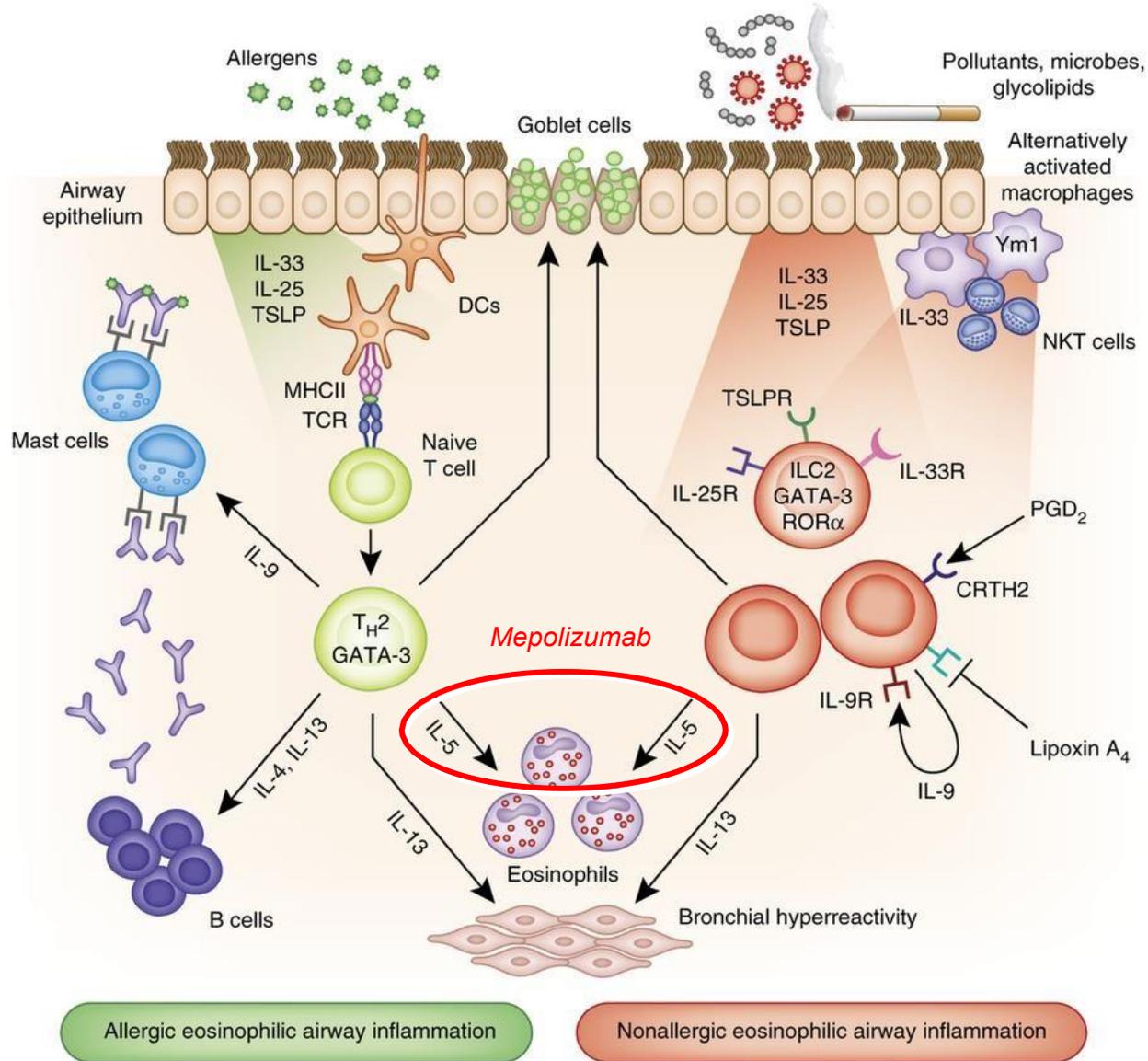
Kim Caesar/Nature Publishing Group

In atopic asthma (left), eosinophilic airway inflammation and BHR are driven by adaptive  $T_H2$  cells that are stimulated by DCs to produce IL-5, IL-13 and IL-4, the latter driving IgE synthesis. In nonatopic or intrinsic asthma (right), which is not dependent on adaptive immunity, ILC2 cells produce IL-5 and IL-13 and thus cause eosinophilia and BHR. As there is no specific allergen involved and as ILC2 cells produce little IL-4, there is no associated IgE response from B cells. Modified from ref. [185](#). MHCII, MHC class II; TSLPR, receptor for TSLP; NKT cells, natural killer T cells.



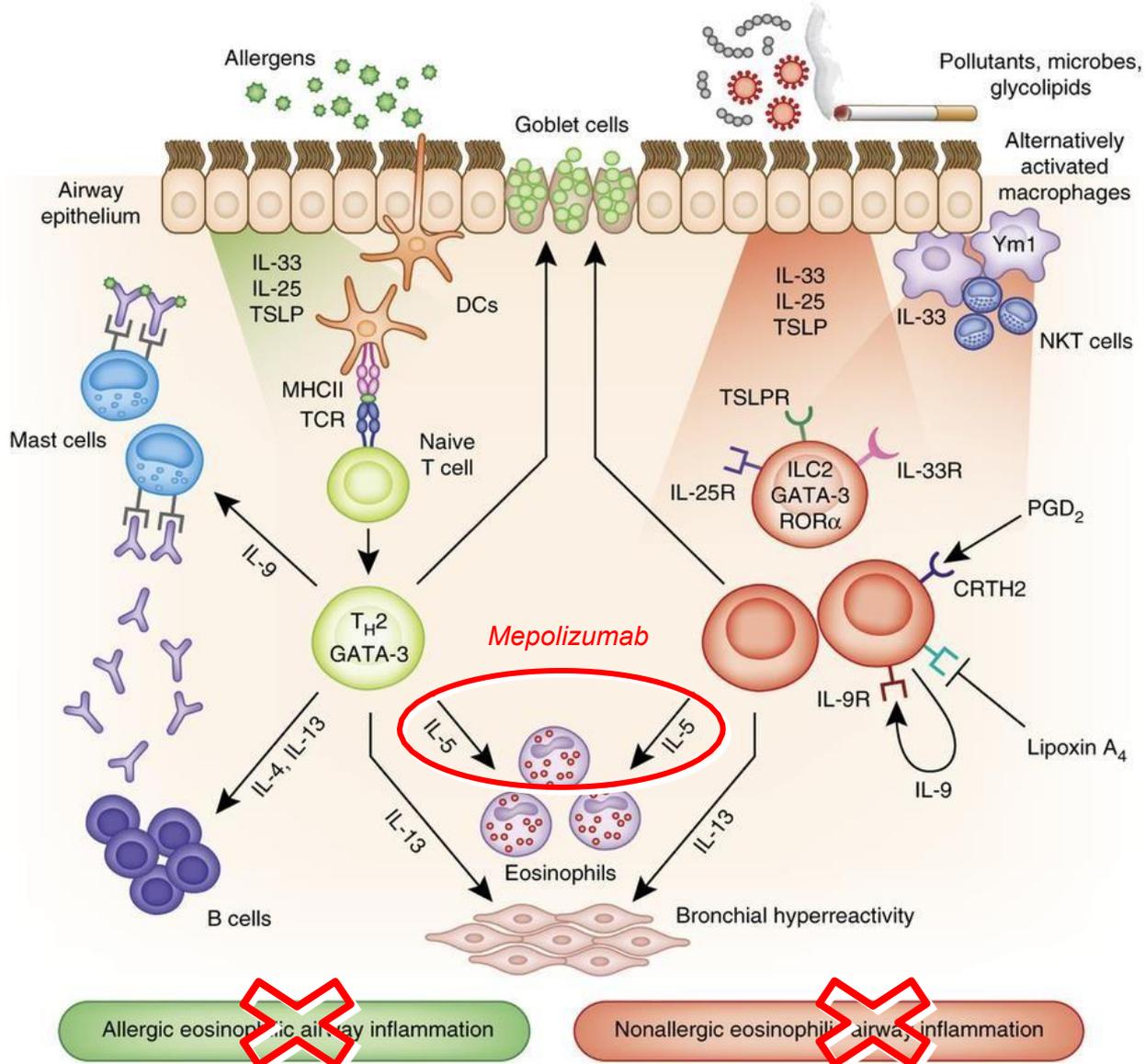
Kim Caesar/Nature Publishing Group

In atopic asthma (left), eosinophilic airway inflammation and BHR are driven by adaptive T<sub>H</sub>2 cells that are stimulated by DCs to produce IL-5, IL-13 and IL-4, the latter driving IgE synthesis. In nonatopic or intrinsic asthma (right), which is not dependent on adaptive immunity, ILC2 cells produce IL-5 and IL-13 and thus cause eosinophilia and BHR. As there is no specific allergen involved and as ILC2 cells produce little IL-4, there is no associated IgE response from B cells. Modified from ref. [185](#). MHCII, MHC class II; TSLPR, receptor for TSLP; NKT cells, natural killer T cells.



Kim Caesar/Nature Publishing Group

In atopic asthma (left), eosinophilic airway inflammation and BHR are driven by adaptive T<sub>H</sub>2 cells that are stimulated by DCs to produce IL-5, IL-13 and IL-4, the latter driving IgE synthesis. In nonatopic or intrinsic asthma (right), which is not dependent on adaptive immunity, ILC2 cells produce IL-5 and IL-13 and thus cause eosinophilia and BHR. As there is no specific allergen involved and as ILC2 cells produce little IL-4, there is no associated IgE response from B cells. Modified from ref. [185](#). MHCII, MHC class II; TSLPR, receptor for TSLP; NKT cells, natural killer T cells.



In atopic asthma (left), eosinophilic airway inflammation and BHR are driven by adaptive  $T_H2$  cells that are stimulated by DCs to produce IL-5, IL-13 and IL-4, the latter driving IgE synthesis. In nonatopic or intrinsic asthma (right), which is not dependent on adaptive immunity, ILC2 cells produce IL-5 and IL-13 and thus cause eosinophilia and BHR. As there is no specific allergen involved and as ILC2 cells produce little IL-4, there is no associated IgE response from B cells. Modified from ref. [185](#). MHCII, MHC class II; TSLPR, receptor for TSLP; NKT cells, natural killer T cells.

# В процессе регистрации в РФ

- ◆ Дупилумаб
  - ◆ Показан кроме БА при атопическом дерматите

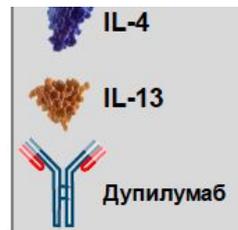
**информация предоставляется только по запросу работника здравоохранения, препарат не зарегистрирован в Российской Федерации**

# Дупилумаб

Механизм действия дупилумаба заключается в блокировании передачи сигнала IL-4 и IL-13



**информация предоставляется только по запросу  
работника здравоохранения, препарат не  
зарегистрирован в Российской Федерации**

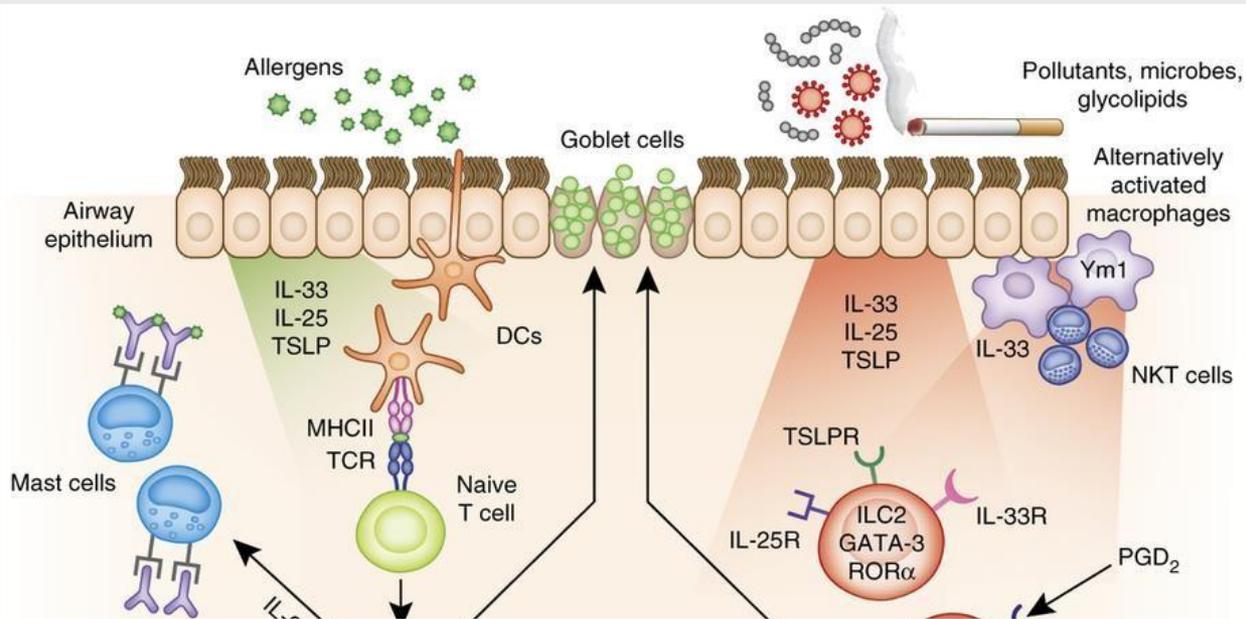


- В-лимфоцит
- Т-лимфоцит
- Моноциты
- Эозинофилы
- Фибробласты

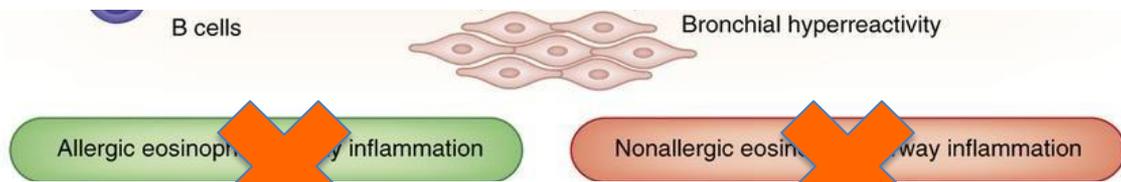
- Эпителиальные клетки
- Гладкомышечные клетки
- Фибробласты
- Моноциты
- Активированные В-лимфоциты

Экспрессия цитокинов 2-го типа и хемокинов, и активация дополнительных провоспалительных сигнальных путей

γс — гамма-цепь. IL-4Rα — альфа-субъединица рецептора интерлейкина-4. IL-13Rα1 — альфа-1 субъединица рецептора интерлейкина-13. JAK — янус-киназа. STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции. TYK — тирозин-киназа.



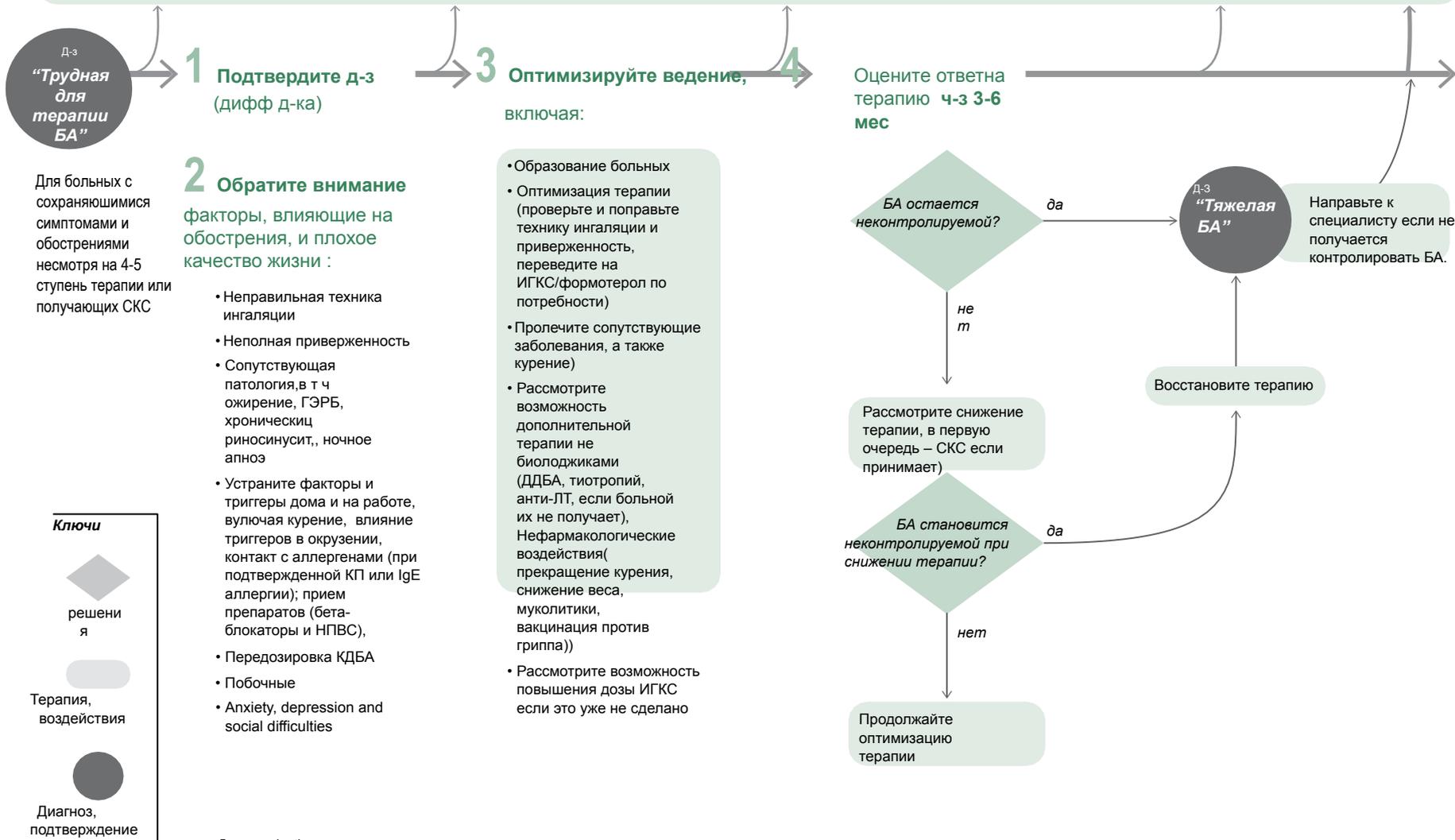
**информация предоставляется только по запросу  
работника здравоохранения, препарат не  
зарегистрирован в Российской Федерации**



*In atopic asthma (left), eosinophilic airway inflammation and BHR are driven by adaptive  $T_H2$  cells that are stimulated by DCs to produce IL-5, IL-13 and IL-4, the latter driving IgE synthesis. In nonatopic or intrinsic asthma (right), which is not dependent on adaptive immunity, ILC2 cells produce IL-5 and IL-13 and thus cause eosinophilia and BHR. As there is no specific allergen involved and as ILC2 cells produce little IL-4, there is no associated IgE response from B cells. Modified from ref. [185](#). MHCII, MHC class II; TSLPR, receptor for TSLP; NKT cells, natural killer T cells.*

## Обследование и ведение подростков и взрослых с трудной для терапии БА

Направьте к специалисту на любой стадии Направьте к специалисту на любой стадии



**Ключи**

- ◆ решени я
- ▭ Терапия, воздействия
- Диагноз, подтверждение

For more details

pg 16-17

pg 18

pg 19

## Оценка и лечение фенотипа тяжелой БА

Continue to optimize management as in [section 3](#) (including inhaler technique, adherence, comorbidities)

### 5 Выясните фенотип тяжелой БА и факторы, влияющие на симптомы, обострения и качество жизни

**Оценка фенотипа при приеме высоких доз ИГКС (или низких доз СКС)**

#### 2 тип воспаления

Похож ли больной на пациента со 2 типом воспаления?

- Эф крови  $\geq 150/\mu\text{l}$  и/или
- FeNO  $\geq 20$  ppb и/или
- Эф мокроты  $\geq 2\%$ , и/или
- БА клинически ассоциирована с аллергияй (Повторите Эф крови и до 3-х раз на максимально низких дозах СКС)

*Note это не критерии для назначения Био (see 6b)*

да

нет

**Обследуйте на коморбиды comorbidities/дифф дз**  
*И прочтите при наличии*

- Рассмотрите: CBC, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, преципитины грибов; CXR и/или HRCT грудной клетки; диффузия газов,
- КП или спец IgE если не сделано
- Другие обследования при наличии показаний ( ANCA, КТ синусов, BNP, эхоЭКГ)

**Рассмотрите необходимость психологической/социальной поддержки**

**Подключите других специалистов (если возможно)**

**КИ (если возможно)**  
**Включите в регистр если возможно) или в**

### 6a Рассмотрите терапию не-Био tre

- Проведите тесты на приверженность
- Рассмотрите увеличение дозы ИГКС на 3-6 мес
- Исключите ГЭРБ, АБЛА, хрон ниносинусит, полипоз носа, атопический дерматит (клинический 2 тип фенотипа со специф дополнительной терапией)

**Если признаков 2 типа воспаления нет :**

- Оцените еще раз: дифф д-з, технику ингаляции, приверженность, коморбиды, побочное действие ЛС,
- Исключите контакт с триггерами (табачный дым, аллергены, ирританты)
- Рассмотрите возможность исследований (если доступны и не сделаны):
  - Мокрота
  - КТ высокого разрешения
  - Бронхоскопия для дифф д-за
- Рассмотрите дополнительную терапию
  - Тиотропиум или макролиты (если не получал)
  - Низкие дозы СКС Consider add-on low dose OCS
  - Отмените неэффективную терапию
- Рассмотрите термопластику(регистр)



**Если терапия Био 2 типа не доступна**

- Высокие дозы ИГКС если не принимает,
- Не Био Терапия (ДДБА, Тио, антиЛТ, макролиты\*)
- Низкие дозы СКС в режиме минимизации побочных эффектов
- Прекратить неэффективную терапию

*В настоящее время не подходит для Био*

\* Off-label

For more details

pg 20

pg 22

## 6b Подбор дополнительной таргетной биотерапии 2 типа

- Рассмотреть добавление таргетной биотерапии 2 типа для больных с обострениями и аллергическими/эозинофильными биомаркерами на высоких дозах ИГКС/ДДА, с/без ежедневных СКС
- **Consider local payer eligibility criteria** и **предикторы ответа** при выборе между доступными средствами терапии. Также оцените стоимость, частоту введения, способ (п/к или в/в), предпочтения больного

С какого биолоджика начать?

### Анти-IgE

Подходит ли больной для анти-IgE (для тяжелой атопической БА)?

- Подтверждение КП или спец IgE
- Общий IgE и вес
- Обострения

Какие факторы могут предсказать хороший ответ на анти-IgE?

- Эф крови  $\geq 260/\mu\text{l}$  ++
- FeNO  $\geq 20$  ppb +
- Провокация при контакте с Алл +
- Начало БА в детстве+

Если доступен, начните **омализумаб**  $\geq 4$  мес

Хороший ответ?

да

нет

Хороший ответ на T2-таргетную терапию

**Остановить терапию**

Рассмотреть переход на другую БИО терапию 2 типа если доступна

нет

### Анти-IL5 / Анти-IL5R

Подходит ли больной для анти-IL5 / анти-IL5R (для тяжелой Эф БА)?

- Обострения в прошлом году
- Эф крови  $\geq 300/\mu\text{l}$

Какие факторы могут предсказать хороший ответ на анти-IL5/5R?

- Высокое содержание Эф крови+++
- Большое количество обострений в прошлом году+++
- Начало во взрослом возрасте++
- Полипоз носа++

Если доступно, начните **анти-IL5** or **анти-IL5R** на  $\geq 4$  мес

Хороший ответ?

да

нет

Ответ на T2-таргетную терапию слабый или отсутствует

**Остановить терапию**

Рассмотреть переход на другую БИО терапию 2 типа если доступна

нет

Eligible for neither?  
Return to [section 6a](#)

Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

For more details

pg 23-25

## Мониторинг и организаци лечения тяжелой БА severe

Продолжайте оптимизацию терапии (техника ингаляции, приверженность, коморбиды)

### 7 Оценка ответа

- симптомы
- Обострения
- функция легких
- интенсивность терапии
- побочные эффекты
- **Affordability**
- удовлетворенность больного

да

#### При хорошем ответе на T2-таргетную терапию

- Корректируйте терапию каждые 3-6 мес
- Для **получающих ОКС**: постепенное снижение вплоть до полной отмены, затем отменяйте терапию другими дополнительными препаратами
- Для **ингаляционной терапии**: рассмотрите снижение чз 3-6 мес; продолжайте прием по крайней мере средних доз ИГКС
- Порядок снижения зависит от побочных эффектов, стоимости, и предпочтений больного

#### Если ответ на T2-таргетную терапию неудовлетворительный,

Проведите: differential diagnosis, проверьте и поправьте технику ингаляции и приверженность, коморбиды, побочные эффекты, эмоциональная поддержка

- КТ высокого разрешения (если нет)
- Пересмотрите фенотип и лечение
  - Индуцированная мокрота если доступна)
  - Рассмотреть добавление макролидов\*
  - Рассмотреть низкие дозы СКС
  - Рассмотреть бронхоскопию для д/диагноза
  - Рассмотреть термопластику(+ registry)
- Прекратить неэффективную доп терапию
- Не прекращать ИГКС

For more details

\* Off-label

### 8 Продолжить оптимизацию терапии as in section 3, including:

включая

- техника ингаляции, приверженность, коморбиды
- Социальная и эмоциональная поддержка
- Постоянный двусторонний контакт с ведущим врачом

Notes:

# **СТЕРОИДЗАВИСИМАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА**

# Побочные реакции, связанные с постоянным применением системных ГКС

Побочные реакции при постоянной терапии системными глюкокортикостероидами<sup>1,2</sup>

Остеопороз

Подавление роста

Сердечно-сосудистые заболевания

Гипергликемия/Сахарный диабет

Набор массы тела

Желудочно-кишечные явления

Адреналовая супрессия

Синдром Иценко-Кушинга

Иммunosupрессия

Мышечная слабость

Истончение кожных покровов

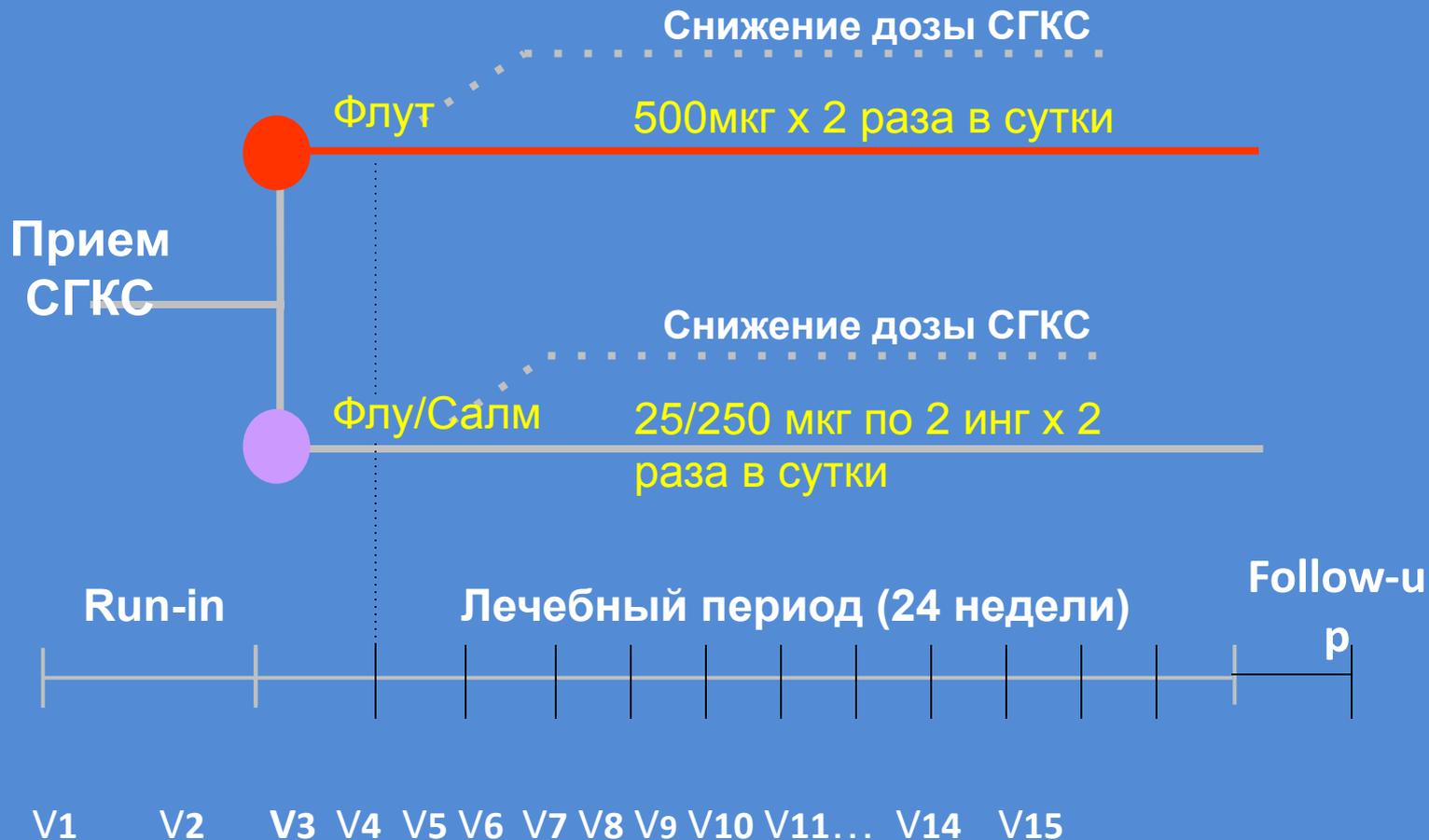
Катаракта/Глаукома

Психические и когнитивные нарушения

ГКС - глюкокортикостероиды

1. Национальный институт болезней сердца, легких и крови. Отчет 3 экспертной комиссии: Руководство для диагностики и ведения пациентов с бронхиальной астмой (EPR-3 2007). Бетесда Мэриленд, Мэриленд: Национальные институты здравоохранения (НИН); 2007. Публикация НИН 08-4051.

# Дизайн исследования ГРОЗА



Рандомизировано 120/112 больных в 7 центрах РФ (Казань, Москва, Санкт-Петербург, Самара, Томск, Иркутск)

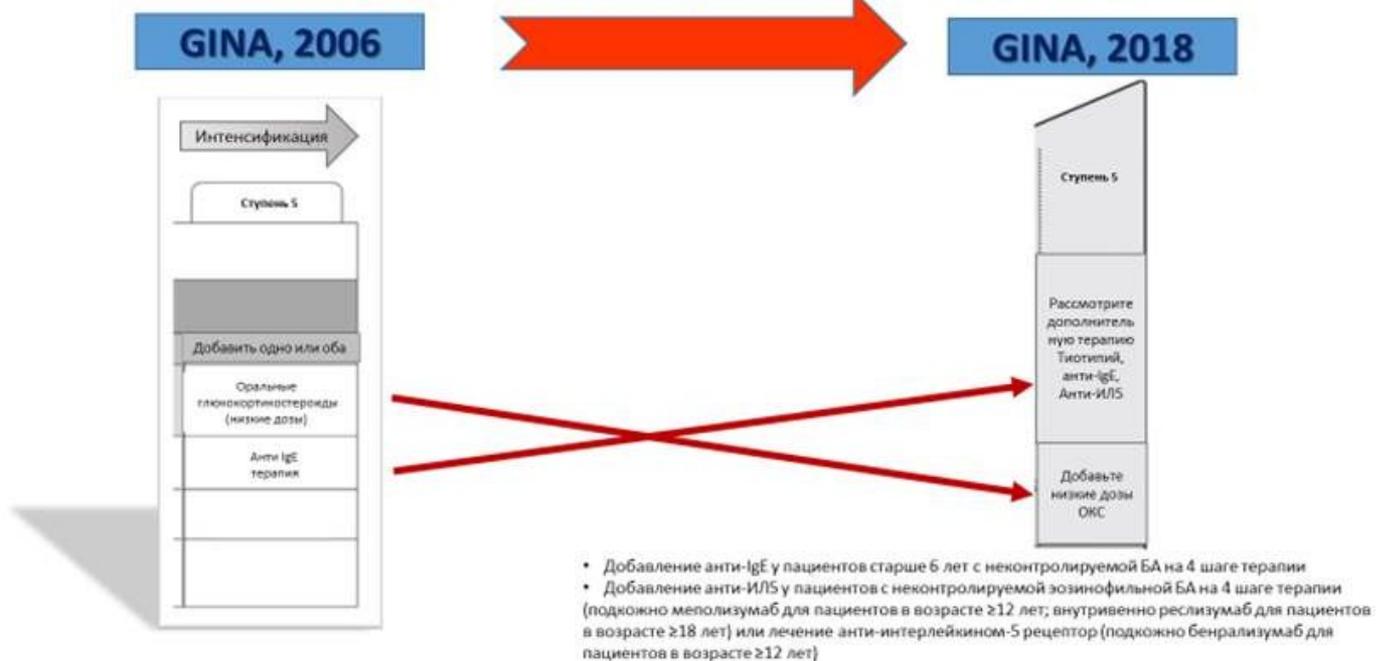
# Эффективность

## «заместительной» терапии

- Применение ИГКС или комбинации ИГКС+ ДДБА позволяет снизить дозу системных ГКС у больных с ГЗА в среднем в 6 раз по сравнению с исходной дозой у больных, получавших больше 10 мг преднизона, так и у больных, получавших дозу преднизона < 10 мг
- **От 50% до 2/3 больных удалось отменить СКС не удалось**
- Снижения дозы системных ГКС удалось добиться у более чем 90% больных, включенных в исследование
- Среди больных, получавших ИГКС/ДДБА, удалось полностью отменить прием системных ГКС в среднем у каждого второго пациента, среди получавших фликсотид – в среднем у каждого третьего пациента

# Что изменилось в терапии тяжелой БА с 2004 года?

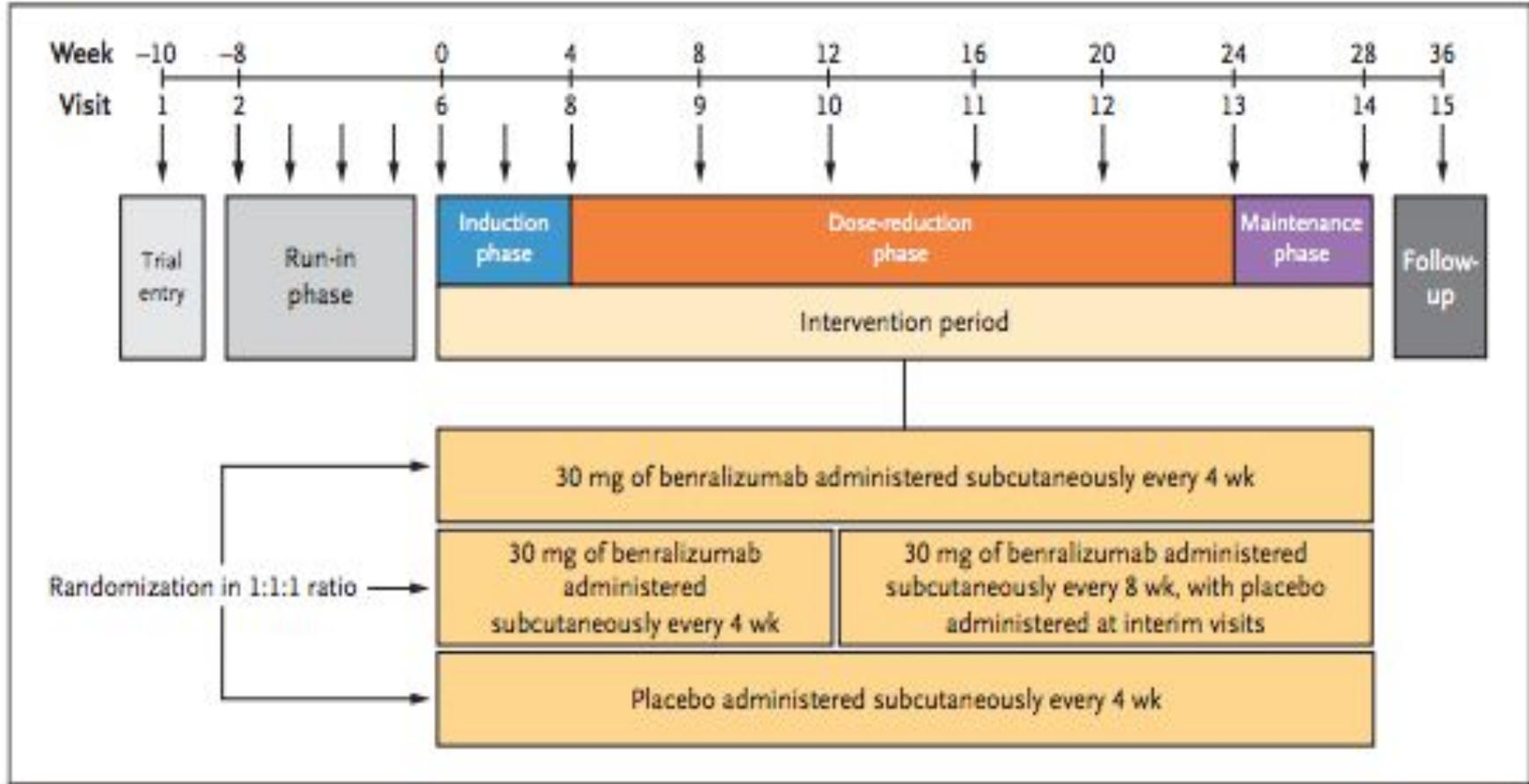
## Перспективы терапии тяжелой БА



GINA 2006, 2018. Данные с сайта [Электронный ресурс, 10.10.2018 г.] <http://ginasthma.org>

# Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma

## Исследование ZONDA. Дизайн



N Engl J Med 2017; 376:2448-2458

# Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma

## Исследование ZONDA. Результаты

220 больных;

- снижение риска обострений – 70%;
- снижение госпитализаций – 93%;
- снижение использования ОКС – 75%;
- улучшение ОФВ1 – 120 мл;
- улучшение качества жизни.

*N Engl J Med 2017; 376:2448-2458*

# Стероидзависимая БА

- Аналогичные результаты (снижение вплоть до отмены СКС у больных СЗА) были получены при применении меполизумаба, реслизумаба и дупилумаба (не зарегистрирован в РФ).

# GINA: ОГКС сегодня считаются альтернативным вариантом терапии 5 Ступени



<sup>a</sup>Не для детей <12 лет. <sup>b</sup>В случае детей в возрасте 6–11 лет предпочтительным вариантом терапии на Этапе 3 являются средние дозы ИГКС.

<sup>c</sup>Комбинация низкой дозы ИГКС/формотерол выступает в качестве средства для купирования симптомов у пациентов, которым назначено сочетание низкой дозы будесонида и формотерола или низкой дозы беклометазона и формотерола в качестве поддерживающей, а также симптоматической терапии для купирования приступов; <sup>d</sup>Применение тиотропия при помощи аэрозольного ингалятора возможно в качестве дополнения к терапии у пациентов с анамнезом обострений; не показано детям <12 лет.

GINA, Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по БА; БА, бронхиальная астма; ИГКС, ингаляционные глюкокортикостероиды; IgE, иммуноглобулин E; ИЛ-5, интерлейкин-5; ДДБА, LABA, long-acting  $\beta$  agonists,  $\beta$ -адреномиметики длительного действия; АЛТР, LTRA, leukotriene receptor agonist, антагонист рецепторов лейкотриена; ЛС, лекарственное средство; ОГКС, глюкокортикостероиды для приема внутрь; КДБА, SABA, short-acting  $\beta$ -agonists,  $\beta$ -адреномиметики короткого действия

From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. [Электронный ресурс], 16.05.2018 г. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.

# Стероидзависимая БА

1. Приоритетной терапией на 5 ступени БА является использование таргетных биопрепаратов
2. Для снижения/отмены СКС у больных БА необходимо:
  - Уточнить причину тяжелого течения, приводящего к приему СКС (сохранение контакта с триггерами, отсутствия приверженности, наличие сопутствующих заболеваний) и устранить ее (их);
  - При сохранении потребности в СКС подобрать соответствующую персонализированную таргетную терапию БА;

# PS. Никому не верить (на слово)

- У 25 из 51 больного с тяжелой БА, которым были предписаны СКС, преднизолон в крови не обнаружен (*Gamble J, Stevenson M, McClean E, et al. The prevalence of non-adherence in difficult asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:817e22.*)
- У 9 из 28 больных (32%) тяжелой БА, которым было выписано 15 и более мг преднизолона в сутки, препарат в крови не обнаружен (*D.Robinson, D.Campbell, SDurham, J. Pfeffer, P.Barnes, K. Chung Systematic assessment of difficult-to-treat asthma - European Respiratory Journal 2003 22: 478-483*)

# Биолоджики при астме

- 7658 больных БА, получавших омализумаб в США
- В течении года перед назначением омализумаба у 72.5% отмечена низкая приверженность ( $MPR < 0.75$ ), а у 48.6% - очень низкая приверженность ( $MPR < 0.5$ ) в отношении ИГКС / ДДБА или ИГКС

Тенденции использования омализумаба при астме:  
Доказательства неоптимального подбора больных

# Отсутствие приверженности у больных тяжелой БА в эру биолоджиков и термопластики

- Из 69 больных БА в Австралии, направленных на терапию биолоджиками, соответствовали критериям назначения 47 пациентов с тяжелой БА.
- Отсутствие приверженности выявлено более чем у 50% (50-59%) подходящих для терапии биолоджиками и термопластикой.
- По мнению врачей и медсестер, неприверженными были только 15 % и 28% соответственно.

# Отсутствие приверженности у больных тяжелой БА в эру биолоджиков и термопластики

TABLE 2 Characteristics of adherent compared with nonadherent patients

	Adherent	Nonadherent	p-value
Subjects	25	20	
Age years	54±12	54±16	NS
Female	13 (52)	11 (55)	NS
Smoking status			
Never-smoker	14 (56)	14 (70)	
Ex-smoker	11 (44)	5 (25)	
Airflow obstruction at baseline (FEV <sub>1</sub> <80% FEV <sub>1</sub> /FVC <70%)	14 (56)	13 (65)	NS
Blood eosinophils ×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	0.22±0.21	0.42±0.34	<0.05
FeNO ppb	27.22±18	41.4±30	NS
IgE kU·L <sup>-1</sup>	369.5±736	551.5±1030	NS
ACT score <sup>#</sup>	12.2±4	13.5±6	NS
AQLQ score <sup>¶</sup>	4.34±1	3.99±1	NS
Exacerbations in last 12 months requiring oral (>3 days or increase in 20 mg from baseline prednisolone dose) or intravenous corticosteroids	3.5±18	2.8±2	NS
Total ICS dose µg fluticasone equivalent	982±444	850±379	NS
Total OCS dose mg	4±2	9.4±5	NS
Severe asthma by ATS/ERS guidelines	21 (84)	19 (95)	NS
Anxiety or depression <sup>*</sup>	11 (44)	7 (35)	NS

Уровень эозинофилов у некомплайентных больных БА был практически в 2 раза выше, чем в группе приверженных к терапии

# Отсутствие приверженности у больных тяжелой БА в эру биолоджиков и термопластики

- Не менее половины больных, нуждающихся в современной терапии, не привержены к лечению противовоспалительными препаратами.
- Отсутствие приверженности как правило не выявляется при обычном клиническом обследовании .
- Приверженность к превентивной терапии должна быть объективно подтверждена перед назначением современной терапии больным с тяжелой БА.

# «The Lancet Commissions. After asthma: redefining airways diseases»

## Panel 1: Summary of recommendations

### A revolution in thinking about asthma, generalisable to all airways diseases, and delivering precision medicine

- Use the term asthma solely as a descriptive label for a collection of symptoms, with no assumptions about pathophysiology
- Deconstruct airway disease into component parts before planning treatment, with a focus on traits that are identifiable and treatable (ie, treatable traits)
- A new approach to the management and monitoring of patients with airway disease whereby the two dominant treatable traits (risk of attacks associated with eosinophilic airway inflammation and symptoms as a result of airflow limitation) are assessed and managed individually, resulting in a precision medicine approach that is applicable in non-specialist care
- This precision medicine approach also encompasses the investigation and treatment of overlapping disorders, comorbidities, and lifestyle and environmental factors

### Move beyond a disease control-based approach for asthma treatment

- Direct resources toward primary prevention strategies (asthma prevention) and disease modifying interventions (asthma cure)

### Emerge from our age-associated and discipline-associated silos

- Consider airway disease in the context of the developmental trajectory from birth to old age
- Use a reductionist approach to identify mechanism and treatable traits and a systems biology approach to address the complexity of the interaction between different traits and ageing
- Regulators should enforce existing guidelines for mandatory testing plans for children as part of licensure process for new asthma drugs

### Test before treatment

- Move away from the current no-test culture in clinical practice
- Early detection of poor lung function by spirometry in early adulthood
- Alignment of testing with a highly focused and effective educational campaign on the dangers of smoking

### Zero tolerance for attacks

- Replace the inadequate terms exacerbation or flare-up with attack
- Precision medicine rather than a one-size-fits-all approach to treatment and secondary prevention of attacks
- Development of a risk score and incorporation into every day clinical practice

- Lobby patient organisations to do more to identify and advertise high-risk periods and provide targeted and effective patient advice
- Replace as-required short-acting  $\beta_2$  agonists with combination inhaled corticosteroid and fast-acting  $\beta_2$  agonist as reliever therapy in patients with episodic symptoms, with no escalation of inhaled corticosteroid dose unless biomarkers of eosinophilic disease and inhaled corticosteroid responsiveness are present

### Make the most of new treatment opportunities in severe disease

- Move from a traditional disease category, symptom, and lung function-based assessment of treatment need and response to one in which decisions are driven by the presence and responsiveness of the relevant trait
- Develop tests capable of identifying poor adherence and treatment approaches capable of improving adherence
- Ensure biological drugs are used effectively in individual carefully characterised patients
- Identify the best biological drugs for individual patients by collating data from phase 2 and 3 clinical trials and carefully collecting post-registration patient data with the goal of identifying responsive subgroups, with prospective validation of the findings

### Better research

- Deliver more treatment to the right lungs rather than more treatments to more lungs by working in collaboration with the pharmaceutical industry to ensure that future clinical trials establish not only treatment efficacy and safety but identify definable subgroups who derive particular benefit from treatment
- Select trial populations on the basis of possession of the characteristic we are seeking to modify rather than arbitrary diagnostic labels
- Ensure that regulatory authorities and patient groups are aligned to any proposed change
- Stop assuming that asthmas across the globe are the same disease
- Move from observational studies to intervention studies, defining the components we are interested in and measuring them with much more precision, adopting novel adaptive research designs when necessary
- Animal models that are closer to real life, offering us the best prospect of understanding the complex interplay between different inflammatory pathways, defining why aberrant inflammatory pathways perpetuate and identifying preventive strategies

## «The Lancet Commissions. After asthma: redefining airways diseases»

- Make the most of new treatment opportunities in severe disease
- Move from a traditional disease category, symptom, and lung function-based assessment of treatment need and response to one in which decisions are driven by the presence and responsiveness of the relevant trait
- Develop tests capable of identifying poor adherence and treatment approaches

Разработать тесты, позволяющие выявить неприверженность к лечению, и терапевтические подходы, улучшающие приверженность

Надежно обеспечить эффективное использование биологических препаратов у отдельных тщательно подобранных пациентов

with the goal of identifying responsive subgroups, with prospective validation of the findings

*Pavord ID et al., Lancet 2018; 391: 350–400*

# GINA 2018: терапия БА у взрослых пациентов (Увеличение объема терапии в зависимости от уровня контроля БА). Место системных ГКС.



\* ИГКС/формотерол в низкой дозе представляет собой препарат неотложной помощи для пациентов, которым назначена терапия для контроля заболевания и неотложной помощи в форме будесонида/формотерола или беклометазона/формотерола в низких дозах.

# Раствор тиотропия в ингаляторе – это дополнительная терапия для пациентов с обострениями в анамнезе.

Обозначения: БА-бронхиальная астма; ГКС-глюкокортикостероиды; ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, АЛР – антагонист лейкотриеновых рецепторов; ДДБА - длительнодействующий β2-агонист; КДБА – короткодействующий β2-агонист; IgE – иммуноглобулин E; ИЛ5-интерлейкин 5.

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

**1.** Добавление тиотропия Респимат к терапии рекомендуется пациентам с тяжелой и среднетяжелой БА, у которых не достигается полный контроль заболевания при терапии ступеней 3-5 (**ИГКС + ДДБА**, в том числе в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия ИГКС в высоких дозах).

О недостаточном контроле свидетельствует наличие хотя бы одного признака:

•**сохраняющиеся симптомы\***

•**частые** (2 и более в год) **и/или тяжелые обострения** БА (хотя бы 1 обострение в течение года, потребовавшее назначения системных ГКС или госпитализации)

•**фиксированная бронхиальная обструкция** (ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%) и/или признаки гиперинфляции легких (увеличение остаточного объема или функциональной остаточной емкости)

\* 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).

# Согласованные рекомендации РРО: заключение

**2. Добавление тиотропия Респимат к терапии, включающей по крайней мере ИГКС , рекомендуется пациентам с **сочетанием БА и ХОБЛ**.**

**3. Добавление тиотропия Респимат к терапии БА, включающей ИГКС, рекомендуется **в качестве альтернативы ДДБА**, когда имеются противопоказания к назначению, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА.**

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

- **курение** (в том числе в анамнезе)
- положительный бронходилатационный тест с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия
- преобладание **ночных симптомов**.

# Согласованная позиция по применению тиотропия при тяжелой БА (5 степень)

Тиотропий следует добавлять к терапии высокими дозами ИГКС плюс ДДБА у пациентов с неконтролируемой астмой *перед использованием пероральных ГКС на постоянной основе, новейших биопрепаратов или бронхиальной термoplastики*. Этот подход призван помочь восстановить контроль над симптомами пациента, улучшить функцию легких и предотвратить обострения... По мере улучшения симптомов и функции легких могут быть предприняты усилия по определению фенотипа астмы пациента (если он еще не известен), чтобы обеспечить надлежащую индивидуализацию следующего этапа оказания медицинской помощи.

# Тиотропий и статус курения

Table 2. Subject profiles and lung functions at baseline

		Current smokers	Nonsmokers	
Patients n		9	9	
Gender: male/female		5/4	4/5	
Smoking history (pack-years)		19.1 ± 15.5	0	
Age (years)		50.9 ± 10.8	61.9 ± 12.3	N.S.
Height		163.6 ± 5.3	157.5 ± 7.2	N.S.
Weight		60.3 ± 9.22	56.3 ± 8.5	N.S.
Baseline values of lung function				
FEV <sub>1</sub> (L)	Tiotropium	2.62 ± 0.64	2.22 ± 0.78	N.S.
	Placebo	2.59 ± 0.79	2.22 ± 0.85	N.S.
FEV <sub>1</sub> %	Tiotropium	86.6 ± 22.3	89.5 ± 12.6	N.S.
	Placebo	84.7 ± 26.2	88.5 ± 12.1	N.S.
PEFR (L/sec)	Tiotropium	5.94 ± 1.12	6.27 ± 1.32	N.S.
	Placebo	6.08 ± 2.08	6.24 ± 1.74	N.S.
V <sub>50</sub> (L/sec)	Tiotropium	2.21 ± 0.81	2.26 ± 0.77	N.S.
	Placebo	2.31 ± 0.94	2.41 ± 0.86	N.S.
V <sub>25</sub> (L/sec)	Tiotropium	0.62 ± 0.31	0.63 ± 0.31	N.S.
	Placebo	0.69 ± 0.38	0.65 ± 0.30	N.S.
Inhaled steroid (µg/day, equiv. BDP)		1,208 ± 572	1,000 ± 461	N.S.
No. of patients	LABA	7	6	
	LTRA	6	4	
	Theophylline	2	1	

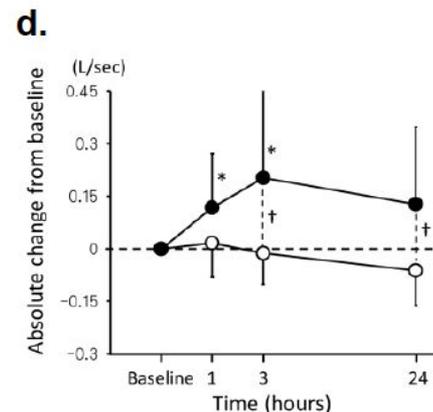
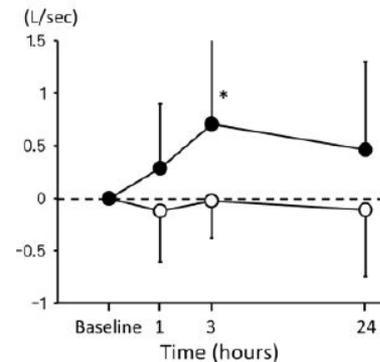
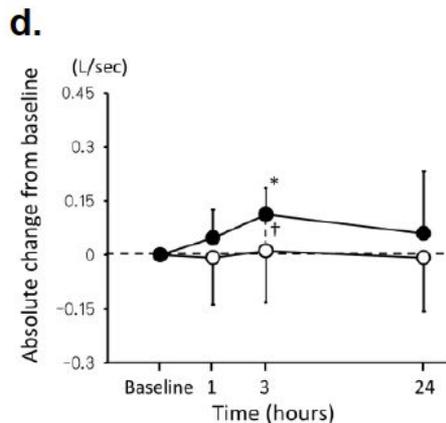
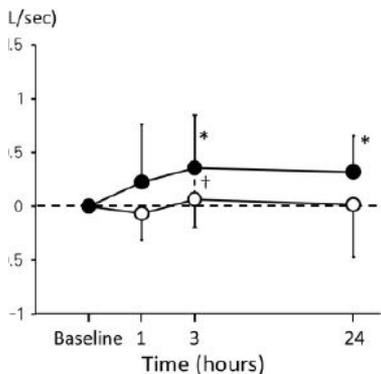
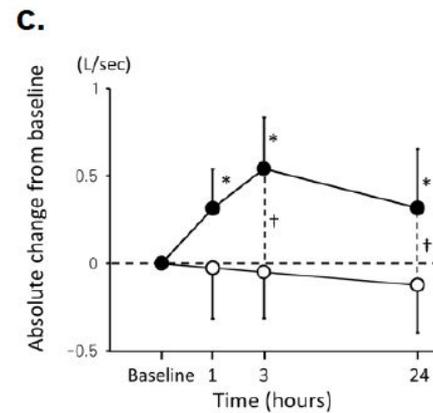
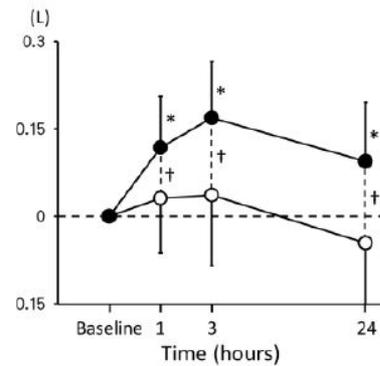
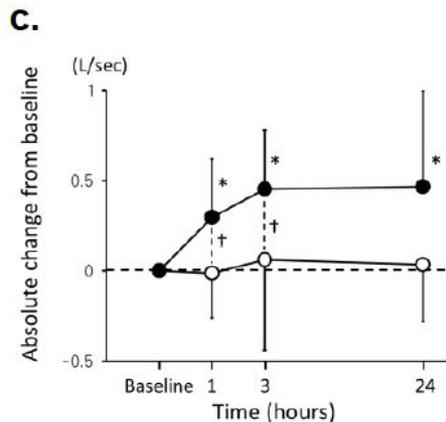
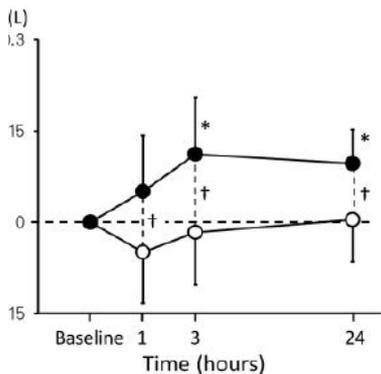
[Yoshida M](#) et al. Effects of tiotropium on lung function in current smokers and never smokers with bronchial asthma [Pulm Pharmacol Ther.](#) 2017 Feb;42:7-12

# Тиотропий и статус курения.

Показатели ФВД после ингаляции тиотропия 5 мг

Некурящие

Курящие



[Yoshida M](#) et al. Effects of tiotropium on lung function in

current smokers and never smokers with bronchial asthma

[Pulm Pharmacol Ther.](#) 2017 Feb;42:7-12

A- ОФВ1, B- ПСВ, C- FEF 50, D- FEF25

# Тиотропий у некурящих пожилых больных БА с необратимой обструкцией

Number	16
Female/Male	16/0
Age (years)	81.6±4.1
Height (cm)	151.6±5.4
Weight (kg)	52.1±5.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7±2.5
Smoking history (CS/ES/NS)	0/0/16
Duration of asthma (year)	20.5±16.1
Total ACT score	19.9±3.1
FVC (L)	1.97±0.54
FVC (%pred)	91.2±22.6
FEV <sub>1</sub> (L)	1.13±0.31
FEV <sub>1</sub> (%pred)	68.9±19.0
ICS (µg/day, equiv. BDP)	778.3±200.3
+ LABA	16
+ LTRA	8
+ Theophylline	6

Прием Тиотропия Респимат 5 мг в течении года привел к:

- Улучшению контроля БА: АСТ увеличился с 19,9 до 23,6;
- Улучшению проходимости бронхов: ОФВ<sub>1</sub> увеличился с 1,13 до 1,23 л/сек, утренняя и вечерняя ПСВ - с 229,9 до 253,8 л / мин и с 259,8 до 277,4 л / мин соответственно, и увеличению ФЖЕЛ (с 1,97 до 2,14 л/сек), и снижению показателей сопротивления ДП.

# Титропий при БА у детей

**Table 2** Phase III studies with tiotropium Respimat® in children and adolescents with asthma

Study name	Patients (asthma severity and age)	Treatment duration, weeks	Baseline therapy	N (treatment group)	Study drug
RubaTinA-asthma <sup>®41</sup>	Moderate persistent 12–17-year-olds	48	At least ICS	259	Tiotropium
PensieTinA-asthma <sup>®42</sup>	Severe persistent 12–17-year-olds	12	ICS +≥1 controller	257	Respimat 2.5
CanoTinA-asthma <sup>®43</sup>	Moderate persistent 6–11-year-olds	48	At least ICS	270	and 5 µg
VivaTinA-asthma <sup>®44</sup>	Severe persistent 6–11-year-olds	12	At least ICS/+≥1 controller	262	
NinoTinA-asthma <sup>®45</sup>	Persistent 1–5-year-olds		At least ICS	67	

**Abbreviation:** ICS, inhaled corticosteroids.

# История использования холинолитиков в терапии астмы

## **Atropa belladonna**



## ***Datura stramonium***



# История применения холинолитиков при БА

ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОБЛАСТНОЕ ГЛАВНОЕ АПТЕЧНОЕ УПРАВЛЕНИЕ  
сигареты  
**АСТМАТОЛ**



Одно из лучших средств  
от астмы

**ЦЕНА 1 РУБ. 20 КОП.  
КОРОБКА.**

**ПРОДАЖА ВО ВСЕХ АПТЕКАХ И МАГАЗИНАХ САНГИГИЕНЫ.**  
В случае отсутствия заказы направляйте Ленинградскому областному  
отделению главного аптечного управления: Ленинград, 11, ул. Про-  
леткульта, 1.



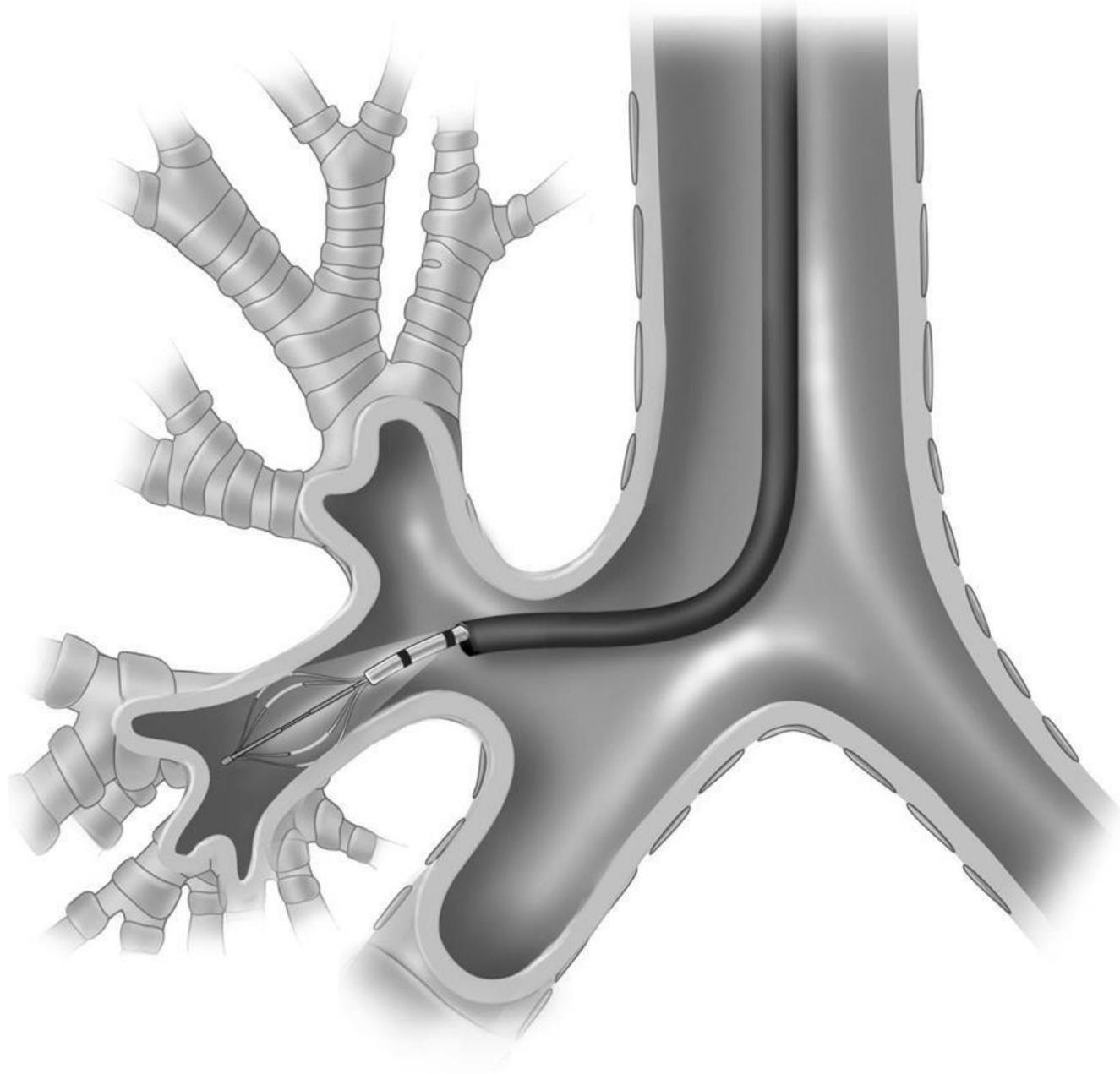
# Тиотропий при астме – назад в будущее!



**Спасибо за внимание!**

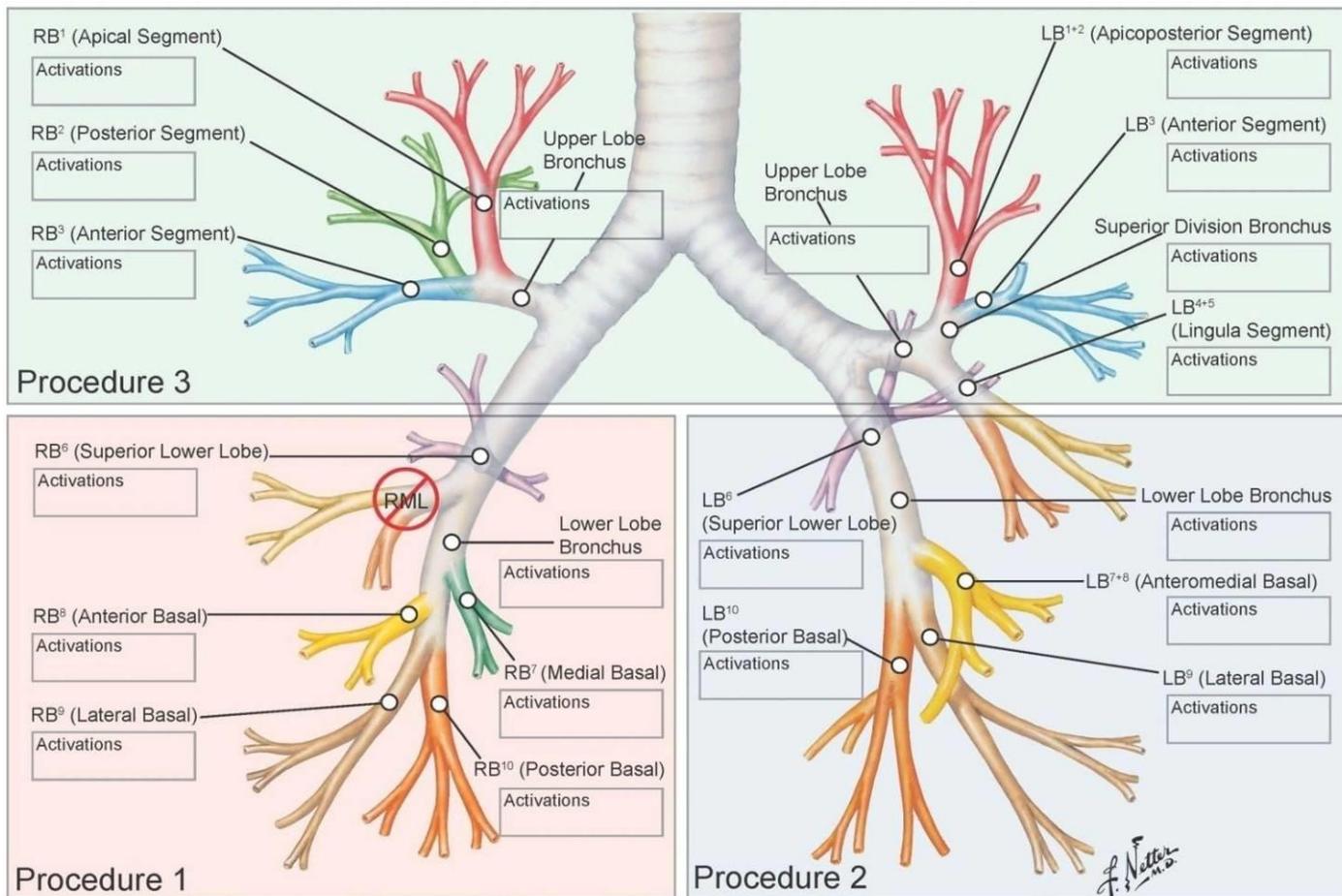
# Бронхиальная термопластика

- ◆ Бронхоскопическая процедура, уменьшающая массу ГМ бронхов радиочастотной абляцией
- ◆ Несет повышенный риск обострений БА сразу после процедуры



*Image provided courtesy of Boston Scientific corporation*

# БТ проводится обученным специалистом за 3 амбулаторных визита



# Исследование AIR2

- ◆ 288 рандомизировали на получавших БТ и ложную процедуру (контроль)
- ◆ Основная конечная точка: AQLQ scores
  - ◆ Статистически значимое различие с контролем
  - ◆ Клинически не значимосant (0.19)

# Исследование AIR2

- ◆ Улучшило качество жизни по AQLQ
- ◆ Не влияло на PEF, FEV1, частоту использования скоропомощных препаратов)

# Исследование AIR2

- ◆ Существенно снизило обращения за неотложной помощью и тяжелые обострения, эффект сохранялся в течение 5 лет

# Исследование AIR2

- ◆ Улучшение показателей AQLQ от исходного было в 5 раз выше, чем различия между группами, что вызывает вопросы: может быть простое образование и улучшение комплайенса более эффективно чем сама терапия

**Спасибо за внимание!**