

Лечение бронхиальной астмы: заглянем в будущее

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему остается не только неизлечимым, но и сложно контролируемым заболеванием. По данным эпидемиологических исследований, в среднем половина пациентов с БА не могут достичь или длительно поддерживать контроль БА. Если при этом учесть высочайшую распространенность данного заболевания и связанные с ним расходы, не вызывает удивления тот факт, что поиску новых эффективных методов лечения БА уделяются значительные усилия и средства.

Что достигнуто в последние годы в лечении БА, и что видно на горизонте? Рассказать об инновациях и перспективных направлениях в лечении БА мы попросили ведущего эксперта нашей страны, главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Пульмонология. Фтизиатрия», академика НАМН Украины, директора ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Юрия Ивановича Фещенко.



Ю.И. Фещенко

Базисная терапия БА: от универсальных стандартов к персонализированному подходу

Основой поддерживающей терапии БА в настоящее время являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС) и β_2 -агонисты длительного действия (БАДД). Их комбинация позволяет добиться устойчивого контроля у значительной части больных БА, но, к сожалению, не у всех. Очень долго ученые пытались понять причину столь разной эффективности стандартной терапии при одном и том же заболевании. Ответ на этот вопрос стал очевидным с изменением представлений об астме, которая в последние годы стала рассматриваться не как однородное заболевание, а как гетерогенная патология со значительными отличиями в патофизиологии, характере воспаления, демографических, клинических характеристиках больных и, соответственно, ответе на лечение при тяжелом течении заболевания.

Гетерогенная природа БА сегодня подчеркивается в руководстве GINA в новом определении заболевания, а в клиническую практику все более активно внедряется понятие фенотипа БА, который следует учитывать при выборе схемы лечения.

Для выделения фенотипов БА используют два основных подхода — оценку клинико-биологических параметров и кластерный анализ. Первый метод используется достаточно давно и определяет клинические, этиологические и биологические фенотипы астмы. Например, биологические фенотипы БА отражают тип воспаления дыхательных путей — эозинофильный, нейтрофильный или низкогранулоцитарный. В настоящее время аллергенспецифическая иммунотерапия и анти-IgE-терапия (омализумаб) являются доступными видами фенотип-специфического лечения БА, основанного на биологических фенотипах. Но этот метод имеет определенные слабости — в основе идентификации клинических и биологических фенотипов обычно лежит один признак, будь то тип воспаления, возраст дебюта заболевания или тяжесть патологии. Таким образом, у одного пациента можно определить сразу несколько фенотипов, что затрудняет выбор лечения.

Перспективным и объективным методом идентификации фенотипов БА является кластерный анализ. Это статистический метод, который подразумевает разделение большой совокупности объектов на более-менее однородные группы, так называемые

кластеры. Этот вид анализа учитывает множество переменных, по которым оцениваются объекты в достаточно большой выборке, и с этой точки зрения данный подход имеет безусловные преимущества, являясь менее тенденциозным. Хотя признать его полностью беспристрастным тоже невозможно, поскольку выбор переменных остается за авторами. Этот метод позволил выделить у взрослых — 5, а у детей — 4 кластера астмы, различающихся триггерами, клиническим течением, интенсивностью и типом воспаления, а также ответом на терапию и прогнозом.

Для того чтобы отнести пациента к какому-либо кластеру, выбрать соответствующую схему терапии и адекватные дозы препаратов, необходимо оценить не только клинические, но и биологические параметры. С этой целью должны шире использоваться так называемые биомаркеры БА. Среди биомаркеров, применяющихся уже достаточно давно, следует отметить содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе, определение клеток воспаления (эозинофилов, нейтрофилов) в индуцированной мокроте, уровень эозинофилов и IgE в сыворотке крови. Из относительно новых биомаркеров эозинофильного воспаления интересен периостин — компонент внеклеточного матрикса, выделяемый фибробластами дыхательных путей в ответ на воздействие интерлейкина-13 (ИЛ) и ИЛ-4.

Следующим шагом в оценке гетерогенности астмы является использование новой методики «фингерпринт» для определения метаболитов в выдыхаемом воздухе и ДНК-типирование в образцах крови.

Недавнее пополнение арсенала препаратов для лечения БА

Одновременно с эволюцией подходов к лечению БА происходит и пополнение арсенала лекарственных средств для терапии этого заболевания, что позволит более дифференцированно подходить к лечению каждого пациента в зависимости от фенотипа заболевания и других его особенностей.

Одним из основных классов препаратов для лечения БА наряду с ИКС признаны БАДД. Являясь в целом высокоэффективными и безопасными средствами, традиционные БАДД имеют все же один недостаток — относительно небольшую продолжительность действия с необходимостью применения несколько раз в день.

Поэтому основной задачей, которая стояла перед разработчиками новых БАДД, было увеличение их длительности действия. В итоге были созданы и уже внедрены в клиническую практику β_2 -агонисты ультрадлительного действия — индакатерол, кармотерол, вилантерол, олодатерол.

Желание создать комбинированный препарат ИКС/БАДД для однократного приема в сутки подтолкнуло производителей и к совершенствованию молекул ИКС. Так, например, был создан флутиказона фуруат, который в отличие от хорошо известного врачам флутиказона пропионата применяется всего один раз в сутки. Весной этого года новый комбинированный препарат флутиказона фуруата и вилантерола (Релвар/Брео Эллипта), который применяется один раз в сутки, был одобрен для лечения БА у взрослых пациентов. Препарат уже начинает внедряться в странах Европы и Северной Америки, но пока неизвестно, когда он появится в Украине.

В этом году пополнил арсенал препаратов для лечения БА и антихолинергический бронхолитик длительного действия тиотропия бромид, который в течение многих лет успешно используется для лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Возможность его применения при астме изучается уже давно, однако разрешение для лечения БА препарат получил только в этом году. На данный момент тиотропия бромид уже одобрен для применения у пациентов с астмой и Европейским медицинским агентством (EMA), и Агентством по контролю качества продуктов питания и лекарств (FDA) США. Более того, он уже внесен в международные рекомендации по лечению астмы GINA-2015 в качестве вспомогательной терапии при неудовлетворительном контроле БА у взрослых пациентов (4-я и 5-я ступени терапии). Такое показание для лечения БА зарегистрировано в Украине для препарата Спирива в новом эффективном доставочном устройстве Респимат, технологические характеристики которого позволяют доставлять препарат в дистальные отделы дыхательных путей, что особенно важно при тяжелой БА. Возвращаясь к теме фенотипов БА, следует отметить, что наряду с эффективным лечением тиотропия бромидом при тяжелой бронхиальной астме, обособленным является его успешное применение при астме, сочетающейся с частыми ночными симптомами, а также астме, сочетающейся с ожирением, синдромом обструктивного апноэ-гиппноэ сна, гастроэзофагеальной

рефлюксной болезнью, когда, как известно, имеет место нейтрофильное воспаление.

Концептуально в последних редакциях GINA и GOLD тиотропия бромид заявлен как препарат, рекомендуемый при сочетании астмы и ХОЗЛ (Астма-ХОЗЛ перекрестном синдроме, АХПС), применение которого позволит улучшить клинические результаты лечения (течение и прогноз) в большой когорте пациентов с бронхообструктивными заболеваниями (по данным международных эпидемиологических исследований, распространенность АХПС составляет 15-55%).

Новые направления в межукаментозном лечении БА: что на горизонте?

Поиск и разработка инновационных средств для лечения БА сфокусированы на нескольких основных группах потенциальных терапевтических мишеней — иммунологическом звене, воспалительном каскаде и спазме гладкомышечной мускулатуры бронхов. Следует признать, что большинство исследуемых сегодня новых препаратов вряд ли станут когда-нибудь широкодоступными и, скорее всего, не будут применяться в качестве стандартного лечения. Однако есть надежда, что они смогут помочь в лечении тяжелой, резистентной к стандартной терапии БА, которая не только инвалидизирует пациентов, но и нередко отбирает жизнь. Не лишним будет напомнить, что доля таких пациентов в общей когорте больных БА не превышает 10-15%, однако на них приходится едва ли не 90% всех затрат на астму.

Наибольшие успехи сегодня достигнуты в разработке новых лекарственных средств для лечения так называемой атопической, эозинофильной астмы с преобладанием Th2-воспаления.

Так, одной из наиболее перспективных терапевтических мишеней при БА на сегодня признан ИЛ-5, который играет важную роль в эозинофильном воспалении. Достаточно хорошо изучен при БА препарат на основе моноклональных антител к рецепторам ИЛ-5 меполизумаб. В исследованиях установлено, что применение меполизумаба при тяжелой БА приводит к снижению количества эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей, крови, мокроте и лаважной жидкости, а также, по некоторым данным, способствует уменьшению количества

Продолжение на стр. 6

Лечение бронхиальной астмы: заглянем в будущее

Продолжение. Начало на стр. 5

обострений заболевания (примерно в 2 раза, по данным исследований DREAM и MENSA) и снижению потребности в ИКС (SIRIUS). Однако, по данным систематического Кокрановского обзора, включившего 8 исследований с участием 1707 пациентов (С. Powell et al., 2015), значительного улучшения функции дыхания на фоне использования этого препарата отмечено не было. Тем не менее Комитет ЕМА по лекарственным средствам для человека (CHMP) недавно уже рекомендовал к одобрению меполизумаб для лечения тяжелых форм эозинофильной БА. Вскоре такое одобрение ожидается и от FDA (летом экспертный комитет по разработке препаратов для лечения легочных и аллергических заболеваний при FDA рекомендовал утвердить препарат для терапии тяжелых форм астмы у взрослых старше 18 лет).

Еще два препарата, блокирующие рецепторы ИЛ-5, — бенрализумаб и реслизумаб — продемонстрировали эффективность в лечении тяжелой БА в клинических исследованиях IIa и IIb стадий. В настоящее время они проходят III фазу клинических испытаний.

Важную роль в патогенезе эозинофильной БА играют и такие цитокины, как ИЛ-13 и ИЛ-4. Разрабатывается и изучается целый ряд препаратов, блокирующих эти цитокины. Некоторые из них демонстрируют

обнаделяющие результаты (алтракинцепт, дупилумаб, лебрикизумаб, трамокинумаб, анрукинзумаб, питракинра, Amg-317). Наиболее эффективна эта группа препаратов у пациентов с так называемыми Th2-ассоциированными фенотипами БА, идентифицировать которые можно с помощью биомаркера периостина.

Еще одно вещество, которое в последнее время активно изучается при БА, — простагландин D2. Он активирует DP2-рецепторы, известные также как хемоаттрактант рецептор-гомологичной молекулы Th2-хелперов (CRTH2). В клинической разработке сегодня находится несколько антагонистов CRTH2, которые уже показали клиническую эффективность в исследованиях II фазы.

Ключевую роль в воспалительных реакциях разной этиологии, в том числе и при БА, играет фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Некоторые антагонисты ФНО-α (инфликсимаб, голимумаб, этанерцепт) уже изучены при тяжелой БА, однако полученные на сегодня результаты пока не очень обнадеживают.

При БА потенциальными терапевтическими мишенями, изучаемыми в настоящее время, являются и многие другие цитокины. Часть из них нужно блокировать в связи с их провоспалительными эффектами (ИЛ-9, ИЛ-17, ИЛ-25, ИЛ-33, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, тимусный стромальный

лимфопоэтин), а другие, напротив, можно теоретически применять для подавления воспалительного процесса (ИЛ-10, ИЛ-12 и др.).

В качестве потенциальной терапевтической мишени интересны для исследователей и хемокины — разновидность цитокинов небольшого размера, контролирующие процессы миграции и активации клеток иммунной системы. Особое внимание привлекают хемокины, которые отвечают за рекрутинг тучных клеток, эозинофилов и рецепторы к ним.

Что касается влияния на гладкомышечные клетки, в последнее время большое внимание уделяется роли кальция в развитии гиперреактивности бронхов. Группа ученых из США и Великобритании (Yarova et al., 2015) установили, что повышение уровня внеклеточного кальция может активировать гладкомышечные клетки дыхательных путей через кальций-чувствительные рецепторы (CASR), а у больных БА отмечается более высокая экспрессия этих рецепторов, чем у здоровых людей. Авторы этой работы считают, что антагонисты CASR могут предотвращать спазм бронхов у пациентов с БА.

Стоит подчеркнуть, что выше представлены лишь некоторые направления научно-исследовательской работы по поиску новых препаратов для лечения БА. Патогенез астмы многогранный и многофакторный, поэтому потенциальных терапевтических

мишеней много и осветить их все в рамках небольшой публикации нереально.

Новые информационные технологии в лечении и мониторинге БА

С каждым годом стремительно растет доля технологически подкованных пациентов, активно использующих смартфоны и планшеты в различных сферах своей жизни. Эти устройства все больше привлекаются и к контролю хронических заболеваний, среди которых, в первую очередь, следует отметить диабет и астму, требующие хорошей дисциплины в плане поддерживающей терапии.

Уже сегодня пациентам с БА предлагается целый ряд мобильных приложений, которые позволяют вести дневник самонаблюдения, вовремя принимать лекарства за счет напоминаний, передавать информацию лечащему врачу, оперативно получать информацию о препаратах и инструкции по оказанию неотложной помощи и т.д. Также выпускаются специальные датчики для мобильных устройств, которые собирают информацию об окружающей среде (поллютанты, температура, влажность воздуха и т.д.) и помогают определить триггеры обострений. Внедряются в клиническую практику и новые даточные устройства, сигнализирующие о пропуске приема препарата.

Подготовила Наталья Мищенко

3

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери



Архів з 2003 року

Беродуал®

Фенотерол + іпратропій
Комбінований бронхолітик



по 2 йна СВОБОДА

2

АКТИВНИХ КОМПОНЕНТИ

В2-агоніст + М-холіноблокатор

РІВНІ ПОЛЕГШЕННЯ

дрібні і великі бронхи



Важка інструкція для медичного застосування препарату БЕРОДУАЛ® Н

СКЛАД: діючі речовини: іпратропій бромід, фенотеролу гідробромід, 1 доз містить іпратропій бромід 20 мг, що еквівалентно іпратропій бромід 20 мг; фенотеролу гідробромід 50 мг.

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Аерозоль дозований.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА: Препарати для лікування астми. Адренергічні засоби у комбінації з холінопротистаційними препаратами.
Код АТС R03A R03.

ПОКАЗАННЯ: Профілактика та симптоматичне лікування хронічної обструктивної порушення прохідності дихальних шляхів: алергічної і неалергічної (ендогенної) бронхіальної астми, астми, викликані фізичним навантаженням та хронічної обструктивної бронхіти з емфіземою чи без емфіземи, підготовка до надкриття легенів за підтримки нерозривної термії кортикостероїдів, муколітиків, сильних рідких, кромонолітичних засобів та антибіотиків. При доконтракції термії необхідно призначити супутню профілактичну терапію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Підвищена чутливість до фенотеролу гідроброміду або до іпратропій броміду чи будь-яких допоміжних речовин цього препарату. Гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та тахіаритмії.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Діючі слід підібрати індивідуально, залежно від проявів і тяжкості захворювання.**

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: Як і всі лікарські засоби, БЕРОДУАЛ® Н може мати побічні реакції. Як і при будь-якій інгаляційній терапії, БЕРОДУАЛ® Н може спричинити свистовий мірний подразнення. Найпоширенішими побічними ефектами, викликаними під час клінічних досліджень, були кашель, відчуття сухості у роті, головний біль, тремор, фарингіт, нудота, запаморочення, дисфонія,

тахікардія, прискорення серцебиття, біль у животі, підвищення систолічного артеріального тиску та нервозність.**

ДІТІ: Застосовувати дітям віком від 6 років за призначенням лікаря та під наглядом дорослих.

ФАРМАКОДИНАМІКА: При одночасному застосуванні діючих активних бронходилататорів розширення бронхів відбувається швидко і повністю, діючи різними фармакологічними механізмами. Таким чином, діючі активні речовини комбіновані спазмолітичні дію на бронхіальні м'язи, що дає змогу широко застосовувати їх при захворюваннях бронхіального апарату, покращуючи прохідність дихальних шляхів. Для ефективної комбінації до потрібної дуже невеликої кількості безпечного, що має забезпечити можливість індивідуального підбору дози та зменшення кількості побічних ефектів.**

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ: За рецептом.

ВІРСОБІВ: Берлінгер Інґельгейм Фарма ГмбХ і Ко, КГ, Німеччина, РП, в Україні: ІЛ/53220010.

* Комбінований лікарський засіб у різних лікарських формах та дозуваннях. Інформація для розширення у спеціалізованих виданнях, призначення виключено для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

** Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування препарату БЕРОДУАЛ® Н.

ПРЕДСТАВНИЦТВО: «Берлінгер Інґельгейм РП» ГмбХ вид Ко, КГ в Україні: 08032, м. Київ, вул. Лівий Топограф, 57, 17 поверх; тел.: (044) 454-0275.

Важка інструкція для медичного застосування препарату БЕРОДУАЛ®

СКЛАД: діючі речовини: іпратропій бромід, фенотеролу гідробромід, 1 мл (20 крапель) розчину для інгаляції містить іпратропій бромід 200 мг, що еквівалентно 200 мг іпратропій бромід; фенотеролу гідробромід 500 мг.

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Розчин для інгаляції.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА: Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні засоби в комбінації з антихолінергічними засобами.
Код АТС R03A R03.

ПОКАЗАННЯ: Профілактика та систематичне лікування хронічної обструктивної порушення прохідності дихальних шляхів: алергічної і неалергічної (ендогенної) бронхіальної астми, астми, спричиненої фізичним навантаженням, та хронічної обструктивної бронхіти з емфіземою чи без емфіземи. При доконтракції термії необхідно призначити супутню профілактичну терапію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Підвищена чутливість до фенотеролу гідроброміду, іпратропій броміду або до інших компонентів препарату: гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, тахіаритмії.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Тільки для інгаляції за допомогою небулайзера. Лікування слід розпочинати і проводити під наглядом лікаря, нагляд і в умовах стаціонару. Діючі слід підібрати індивідуально залежно від тяжкості гострого епізоду.**

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: Як і всі лікарські засоби, БЕРОДУАЛ® Н може мати побічні реакції. Як і при будь-якій інгаляційній терапії, БЕРОДУАЛ® Н може спричинити свистовий мірний подразнення. Найпоширенішими побічними ефектами,

викликаними під час клінічних досліджень, були кашель, відчуття сухості у роті, головний біль, тремор, фарингіт, нудота, запаморочення, дисфонія, тахікардія, прискорення серцебиття, біль у животі, підвищення систолічного артеріального тиску та нервозність.**

ДІТІ: БЕРОДУАЛ застосовувати у невідстроченій практиці. Дітям віком до 6 років препарат призначають тільки за умов медичного нагляду за станом пацієнта.

ФАРМАКОДИНАМІКА: При одночасному застосуванні діючих активних бронходилататорів розширення бронхів відбувається швидко і повністю, діючи різними фармакологічними механізмами. Таким чином, діючі активні речовини комбіновані спазмолітичні дію на бронхіальні м'язи, що дає змогу широко застосовувати їх при захворюваннях бронхіального апарату, покращуючи прохідність дихальних шляхів. Для ефективної комбінації до потрібної дуже невеликої кількості безпечного, що має забезпечити можливість індивідуального підбору дози та зменшення кількості побічних ефектів.**

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ: За рецептом.

ВІРСОБІВ: Берлінгер Інґельгейм Фарма ГмбХ і Ко, Німеччина, РП, в Україні: ІЛ/53220010.

** Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування препарату БЕРОДУАЛ®.

Boehringer
Ingelheim