

ГОО ВПО ДОН НМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
Кафедра факультетской терапии им. А. Я. Губергрица

Ведение пациентов с бронхиальной астмой в период пандемии COVID-19

д. мед. н., профессор Моногарова Н. Е.

к. мед. н., доц. Бородий К. Н.

к. мед. н., доц. Семендяева А. В.

V Международный медицинский форум
Донбасса

«Наука побеждать... болезнь»

11-12 ноября, 2021 г.

Донецк

Актуальность

- ✓ Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, поставила перед мировым медицинским сообществом целый ряд проблем.
- ✓ Исход COVID-19 во многом зависит от наличия у пациента сопутствующих заболеваний.



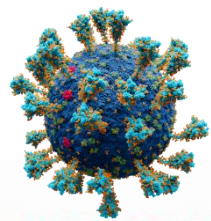
Актуальность

✓ По данным ВОЗ на данный момент число больных бронхиальной астмой в мире составляет более 339 млн. человек. По прогнозам экспертов к 2025 г. это число увеличится до 400 млн. человек.

✓ По данным Минздрава России в РФ общая заболеваемость бронхиальной астмой в 2017 г. составила более 1000 человек на 100 000 взрослого населения.

✓ Ведение пациента с бронхиальной астмой – непростая разносторонняя задача, которая дополнительно усложняется в условиях пандемии COVID-19.





COVID-19

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) – новый штамм коронавирусов, выявленный в конце 2019 г. и вызывающий опасное инфекционное заболевание - COVID-19.

Одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к линии Beta-CoV В семейства коронавирусов; II группа патогенности (как SARS-CoV и MERS-CoV)

SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2 после активации белка шипа трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) - потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2

80% бессимптомное и легкое течение



SARS-CoV-2 Receptor : ACE2

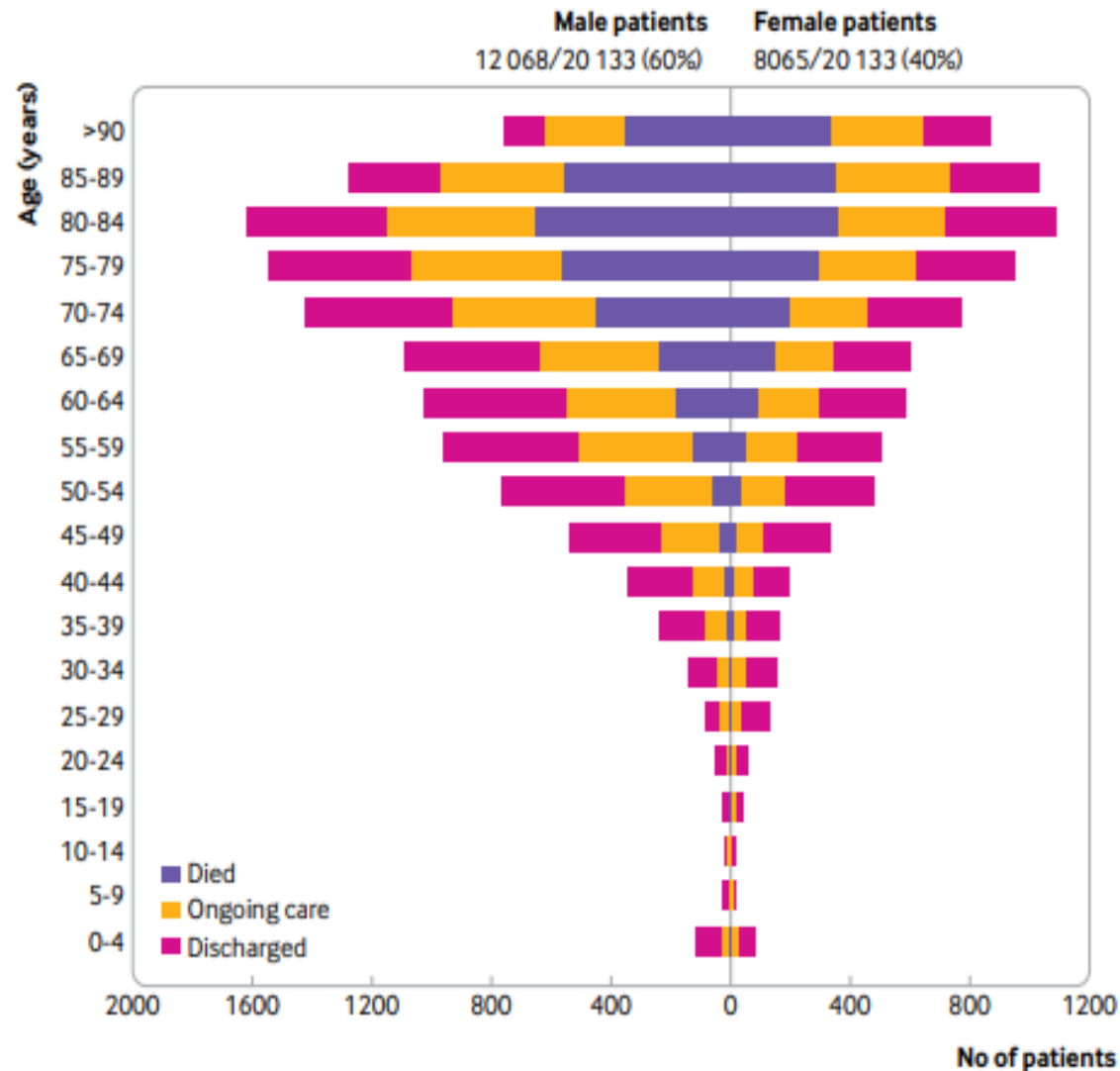


Human Cell

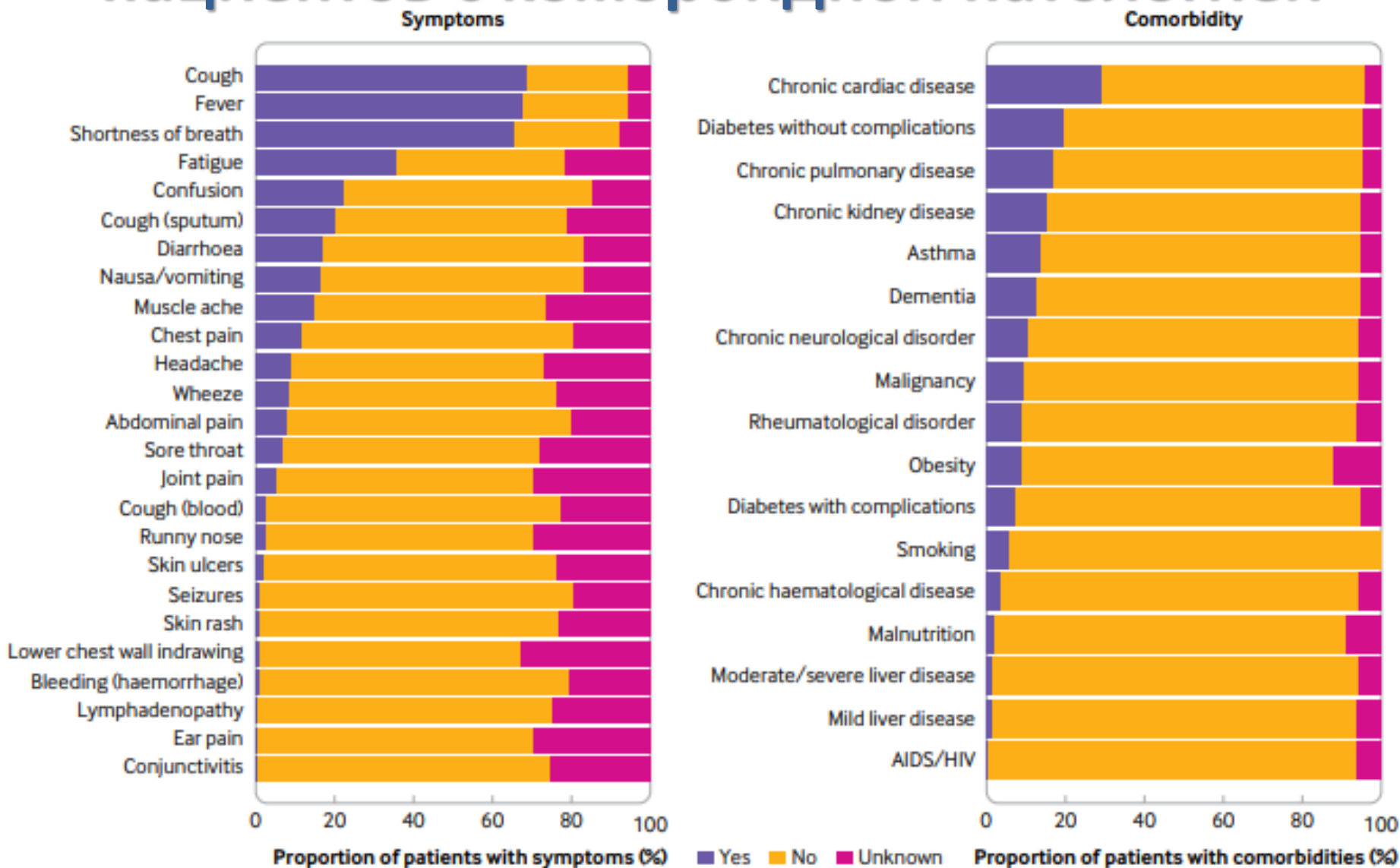
Hoffmann M, et al. Cell. March 5, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. [epub ahead of print].

Zhao Y, et al. bioRxiv. January 26, 2020. doi: 10.1101/2020.01.26.919985

Варианты исходов COVID-19 в зависимости от пола и возраста



Встречаемость симптомов COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией



Встречаемость симптомов COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией

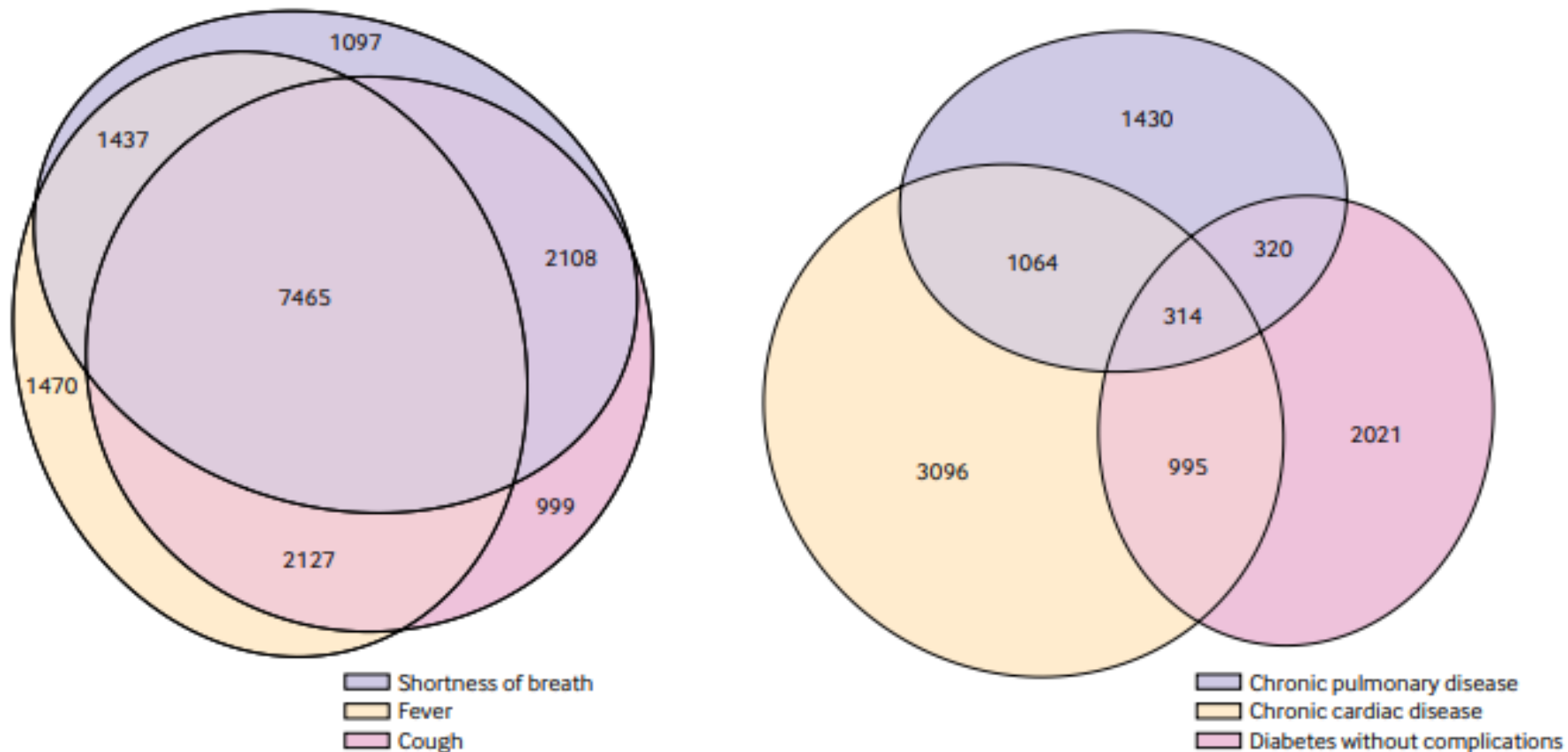
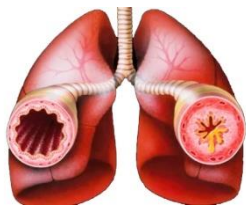
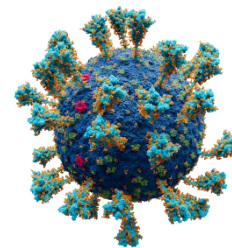


Fig 2 | Presenting symptoms and comorbidities in patients in hospital with coronavirus disease 2019 (covid-19). Top left panel: symptoms by frequency of presentation (see table E1 for values); lower left panel: scaled Euler diagram of overlap of commonest symptoms; top right panel: comorbidities by frequency (see table 1 for values); lower right panel: scaled Euler diagram of overlap of commonest comorbidities



БА и COVID-19



- Эксперты GINA-2021 отмечают, что риск заражения COVID-19 у пациентов с хорошо контролируемой астмой не повышен.
- Однако:
 - ❖ тяжелая и неконтролируемая БА увеличивает риск тяжелого течения COVID-19;
 - ❖ риск смерти существенно возрастает у тех пациентов с БА, которым недавно были назначены системные ГКС.

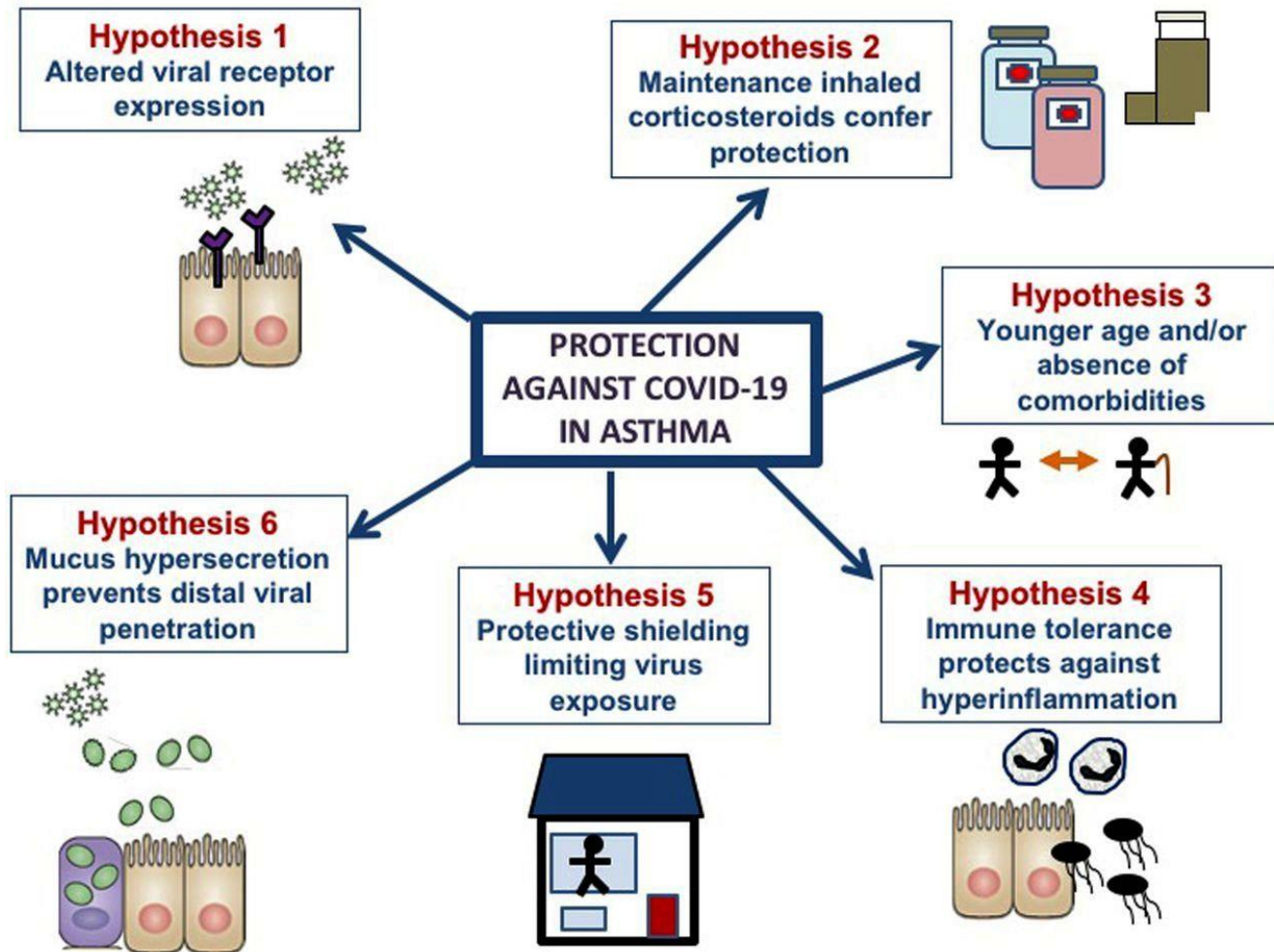


Потенциальный риск тяжелой формы COVID-19 у пациентов с БА

Heterogeneity of Asthma and Potential Risk of Severe COVID-19		
Characteristic of Subject with Asthma	No Increased Risk of COVID-19 (or Decreased Risk)	Increased Risk of COVID-19
Age	Children and adolescents	Older subjects
Asthma phenotype	Type 2-high asthma	Type 2-low asthma
Airway gene expression	Type 2 cytokines (e.g., IL-13)	IFN-stimulated genes
Systemic inflammation	Low IL-6	High IL-6
Comorbidities	Allergic sensitization	Obesity, diabetes, or hypertension
Asthma severity	Mild-to-moderate asthma: GINA steps 1–4	Severe asthma: GINA step 5
Lung function	Normal	Impaired
Asthma control	Well controlled	Uncontrolled
Exacerbation frequency	No exacerbations	Frequent exacerbations
Controller treatment	ICS	OCS: repetitive bursts or OCS maintenance treatment

Definition of abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease; GINA = Global Initiative for Asthma; ICS = inhaled corticosteroids; OCS = oral corticosteroids.

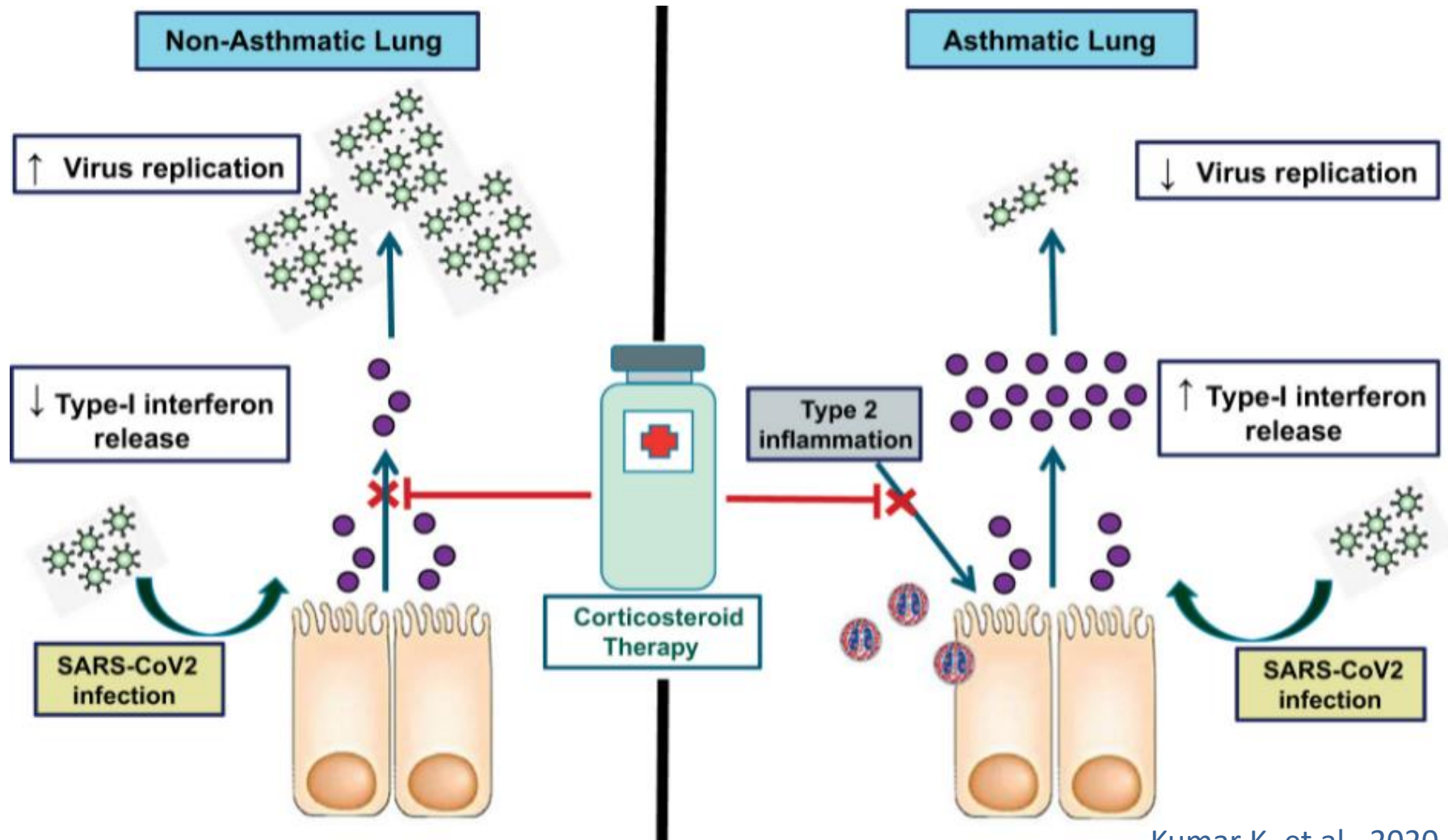
Гипотезы, объясняющие низкую распространенность БА среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, и лучшие клинические исходы



Гипотезы, объясняющие низкую распространенность БА среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, и лучшие клинические исходы

- **Гипотеза №1:** сниженная экспрессия рецепторов (прежде всего, рецептора АПФ-2) у пациентов с БА.
- **Гипотеза №2:** защитное действие ингаляционных ГКС, которые получают пациенты с БА в рамках базисной терапии.
- **Гипотеза №3:** лица, страдающие БА, как правило, моложе и имеют меньше сопутствующих заболеваний.
- **Гипотеза №4:** 2-й тип воспаления (Th2-воспаление) при БА → → уменьшение выраженности системного воспалительного ответа при COVID-19.
- **Гипотеза №5:** более высокий уровень комплаенса у лиц с БА + соблюдение мер социального дистанцирования.
- **Гипотеза №6:** гиперсекреция вязкой слизи при БА – препятствие на пути проникновения SARS-CoV-2.

Предлагаемые различия между эффектами терапии кортикостероидами у астматиков и неастматиков, инфицированных тяжелым острым респираторным синдромом-2 – SARS-CoV-2





Предложенные общие суточные дозы для вариантов лечения «низкой», «средней» и «высокой» дозой различными ИГКС

Adults and adolescents (12 years and older)			
Inhaled corticosteroid	Total daily ICS dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (pMDI, standard particle, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (pMDI, extrafine particle*, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle*, HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100		200
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (pMDI, standard particle, HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate (DPI)	200		400
Mometasone furoate (pMDI, standard particle, HFA)	200-400		>400

DPI – dry powder inhaler; HFA – hydrofluoroalkane propellant; pMDI – pressurized metered dose inhaler (non-CFC);

* see product information

Это НЕ таблица эквивалентности!



Ключевые положения

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (БА) – распространенное хроническое заболевание органов дыхания, при котором риск тяжелых обострений присутствует при любой степени выраженности заболевания, включая легкое течение.

- ✓ С 2019г. не рекомендуется монотерапия короткодействующими β_2 -агонистами (сальбутамол, фенотерол и др.) на 1-й ступени лечения. *Регулярное и частое использование короткодействующих β_2 -агонистов (даже в течение 1–2 нед.) увеличивает риск нежелательных эффектов!*
- ✓ Для купирования симптомов при БА любой тяжести оптимальной является фиксированная комбинация **будесонид+формотерол**, а для пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой, кроме этого, возможно назначение «по потребности» комбинации **беклометазон+формотерол**, если эти препараты у них являются средствами базисной терапии (режим «единого ингалятора» – ИГКС+формотерол ежедневно регулярно и дополнительно «по потребности»).

Предыстория изменений в 2019 году

Риски монотерапии короткодействующими β 2-агонистами

✓ Регулярное или частое применение короткодействующих β 2-агонистов связано со следующими нежелательными явлениями:

1. ↓ чувствительности β -адренорецепторов, ↓ бронхопротекции, рикошет гиперреактивности, ↓ бронхолитического ответа (Hancox, *Respir. Med.*, 2000).
2. ↑ аллергической реакции и ↑ эозинофильного воспаления дыхательных путей (Aldridge, *AJRCCM*, 2000).

✓ Частое использование β 2-агонистов связано с нежелательными клиническими исходами:

1. Применение 3-х и более дозированных аэрозольных ингаляторов в год (в среднем 1,7 доз/сутки) связано с большим риском попадания в отделения неотложной помощи (Stanford, *AAAI* 2012).
2. Использование 12-ти и более ингаляторов в течение года связано с более высоким риском смерти (Suissa, *AJRCCM* 1994).

β2-агонисты и вирусы: синергизм

Монотерапия β2-агонистами



Увеличение уровня внутриклеточного цАМФ



↑ продукция IL-6;
↑ концентрация нейротрофного фактора мозга (BDNF) в сыворотке крови и в тромбоцитах;
↑ продукция Th17 клеток, IL-17, ЦОГ-2, MMP-2 и муцинов MUC818 и MUC5AC.



Отек слизистой бронхов;
↑ продукция муцинов;
↑ гиперреактивность бронхов;
↑ эозинофилия, аллергическое воспаление в дыхательных путях



Рандомизированные клинические исследования применения по потребности низкой дозы будесонида-формотерола при легкой форме БА

- 12-месячные открытые исследования, без плацебо дважды в день, то есть то, как это будет использоваться в реальной жизни.
- Novel START (Beasley et al, NEJM 2019, n=668) и PRACTICAL (Hardy et al, Lancet 2019, independent study, n=885).
- Значительное снижение тяжелых обострений по сравнению с короткодействующими β_2 -агонистами и по сравнению с поддерживающей терапией ингаляционными ГКС, с небольшим или отсутствующим различием симптомов в контрольной группе и более низкой средней дозе ингаляционных ГКС.
- В РКИ этого режима при лёгкой БА участвовало 9,565 пациентов.



Рандомизированные клинические исследования применения по потребности низкой дозы будесонида-формотерола при легкой форме БА

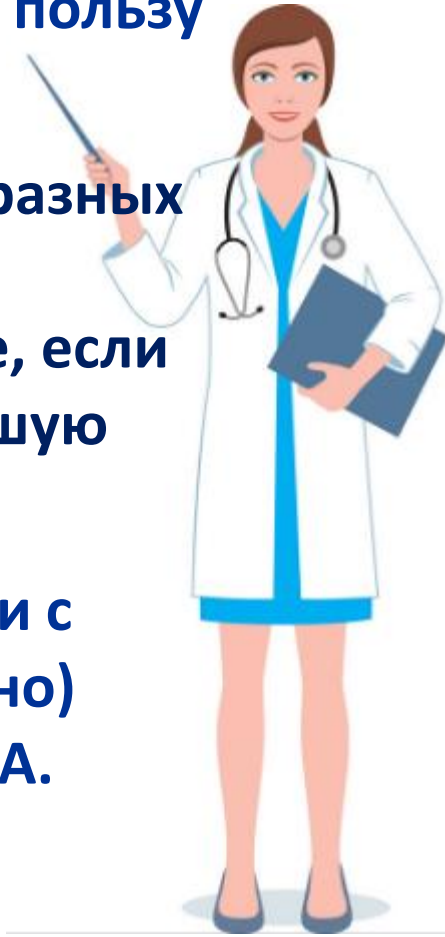
➤ И Novel START, и PRACTICAL включали исследование маркеров воспаления:

❖ Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) значительно уменьшалась при использовании по потребности ИГКС/формотерол (в среднем 3–5 доз в неделю).

❖ Снижение риска серьезных обострений при использовании по потребности ИГКС-формотерол не зависело от исходного состояния больных, включая уровень эозинофилов в периферической крови и FeNO.

Клиническая значимость исследований Novel START и PRACTICAL

- Низкие дозы ИГКС обеспечивают наибольшую пользу ИГКС для большинства пациентов с БА.
- !!! Тем не менее, ответ на ИГКС варьируется у разных пациентов, поэтому в некоторых случаях может потребоваться применение ИГКС в средней дозе, если контроль астмы не достигнут, несмотря на хорошую приверженность и правильную технику.
- Высокие дозы ингаляционных ГКС (в сочетании с пролонгированными β_2 -агонистами или отдельно) необходимы только небольшой доле больных БА.



Ключевые положения

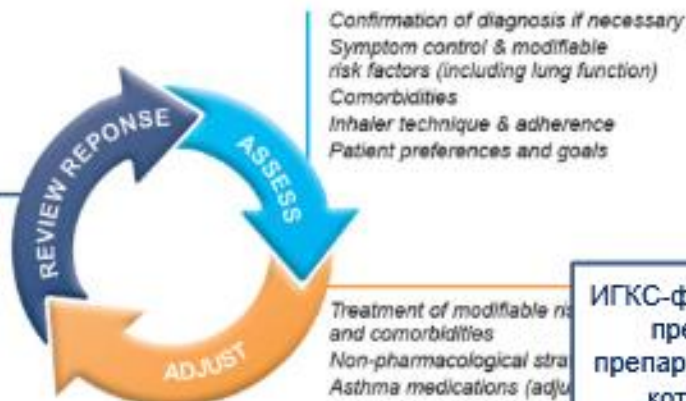
Box 3-5A

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



!!!

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

STEP 1		STEP 2		STEP 3	
As-needed low dose ICS-formoterol *		Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol *		Low dose ICS-LABA	
Low dose ICS taken whenever SABA is taken †		Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA is taken †		Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA ‡	High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA ‡
As-needed low dose ICS-formoterol *		As-needed low dose ICS-formoterol *		As-needed low dose ICS-formoterol for patients prescribed maintenance and reliever therapy ‡	
				As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)	

ИГКС-формотерол является предпочтительным препаратом для пациентов, которым назначают поддерживающую и облегчающую терапию. Для других ИГКС/ДДБА по потребности КДБА

* Data only with budesonide-formoterol (bud-form)
† Separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever only for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy
‡ Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV1 >70% predicted

Ключевые положения

➤ Недопустимо применение препаратов off-label (вне рамок зарегистрированных в инструкции показаний — например, фиксированной комбинации с низкой дозой ИГКС+сальбутамол «по потребности»).

➤ Побочные эффекты препарата Монтелукаст — риск серьезных психоневрологических событий (вплоть до суицида)! *Перед назначением монтелукаста медицинские работники должны рассмотреть его преимущества и риски, а пациенты должны быть проконсультированы в отношении риска психоневрологических расстройств (FDA).*

FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis

Risks may include suicidal thoughts or actions





**GINA 2021
NEW!!!**

Ключевые положения

➤ Пересмотрено определение легкой бронхиальной астмы – эксперты с 2021 г. больше не отмечают различий между интермиттирующей и легкой персистирующей БА, определяя обе как легкая.

❖ *Исторически это было искусственное разделение, основанное на предположении, что пациенты с симптомами < 2 раз в неделю не получают пользы от применения ингаляционных ГКС.*

❖ *У пациентов с так называемой интермиттирующей астмой также существует риск развития тяжелых осложнений!*

➤ **Тяжелая БА** – астма, остающаяся неконтролируемой даже на фоне терапии высокими дозами ингаляционных ГКС и пролонгированных β_2 -агонистов, или та, которая для контроля заболевания требует применения высоких доз ингаляционных ГКС и пролонгированных β_2 -агонистов.

Тактика при подозрении на наличие у пациента с БА COVID-19:

- При оценке степени тяжести течения COVID-19 следует учитывать, что у пациентов с тяжелой БА при наличии дыхательной недостаточности насыщение крови кислородом изначально может быть низким ($SpO_2 \leq 93\%$).
- При развитии у пациента обострения БА лечение проводится в зависимости от тяжести обострения. Вопрос усиления бронхолитической терапии, назначения системных ГКС решается в индивидуальном порядке в зависимости от тяжести обострения БА. Госпитализация пациента показана при наличии тяжелого обострения.
- Необходимо предупредить пациентов с БА без предписания врача не начинать короткий курс пероральных ГКС и/или антибиотиков при появлении симптомов COVID-19 (например, лихорадки, сухого кашля, миалгии). В этом случае необходимо вызвать врача на дом для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.



ОСОБЕННОСТИ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
В УСЛОВИЯХ COVID-19



Базисная терапия БА

- Необходимо продолжать ингаляции препаратов (особенно ингаляционных ГКС) с целью удержания контроля симптомов астмы.
- Пациентам с тяжелой БА не следует прекращать применение иммунобиологической терапии и системных ГКС, если они были им рекомендованы.
- Все пациенты с БА должны иметь письменный план действий, в котором указывается увеличение доз базисной и симптоматической терапии при необходимости, короткий курс системных ГКС на случай тяжелого обострения БА и т.д.



NEW!
2021

ОСОБЕННОСТИ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
В УСЛОВИЯХ COVID-19



Контроль симптомов БА

➤ На 1-2-й ступени терапии для облегчения симптомов астмы наиболее предпочтительный подход — использование комбинации низких доз ингаляционных ГКС и формотерола (в этом случае применение низких доз ингаляционных ГКС для базисной терапии не требуется!). Альтернативным вариантом является использование в качестве препаратов «скорой помощи» короткодействующих β -2 агонистов (всегда в сочетании с ингаляционными ГКС).



NEW!
2021

ОСОБЕННОСТИ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
В УСЛОВИЯХ COVID-19



Контроль симптомов БА

Две схемы терапии БА:

➤ 1-я схема базисной терапии с предпочтительным препаратом для купирования симптомов (ИГКС+формотерол);

➤ 2-я схема базисной терапии с альтернативным препаратом для купирования симптомов (короткодействующий β_2 -агонист) – может использоваться у лиц без анамнеза обострений и у пациентов с высокой приверженностью к лечению.

!!! Однако, в соответствии с имеющейся доказательной базой, предпочтительным для терапии, по-прежнему, является первый способ.



**NEW!
2021**

ОСОБЕННОСТИ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
В УСЛОВИЯХ **COVID-19**



Контроль передачи инфекции!!!

- С целью контроля передачи инфекции **следует избегать проведения спирометрии** у пациентов с предполагаемым/подтвержденным COVID-19.
- Небулайзерная терапия, оксигенотерапия (в т.ч. назальная), индукция мокроты, ручная вентиляция, неинвазивная вентиляция, интубация – по строгим показаниям с соблюдением мер предосторожности распространения инфекции. *В частности, целесообразен переход от небулайзерной терапии к использованию дозирующих аэрозольных ингаляторов со спейсером (с мундштуком или плотно прилегающей к лицу маской)).*



NEW!
2021

ОСОБЕННОСТИ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
В УСЛОВИЯХ **COVID-19**



Вакцинация

- Рекомендуется вакцинация против COVID-19 лиц, страдающих БА, с учетом соотношения риск/польза.
- Не допускать проведение вакцинации против COVID-19 и иммунобиологической терапии в один день (чтобы можно было отличить их побочные эффекты в случае возникновения).
- Пациентам с БА рекомендуется вакцинация против гриппа.
- Между введением вакцины от COVID-19 и от гриппа должен быть **2-недельный перерыв**.

Резюме: БА и COVID-19



1

- Базисная терапия, в том числе топическими ГКС, должна сохраняться в том же объеме, что и до заболевания.

2

- Целесообразен переход от небулайзерной терапии к использованию дозирующих аэрозольных ингаляторов со спейсером.

3

- Иммунобиологическую терапию следует продолжать, если ранее она была назначена.



Благодарю за внимание!