

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бронхиальная астма и COVID-19: смещены ли акценты?

Д.мед.н., зав. кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица
Моногарова Н.Е

К.мед.н., доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица
Бородий К.Н.

К.мед.н., доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица
Семендяева Е.В.

Зав. пульмонологическим отделением ДОКТМО, главный внештатный
специалист по пульмонологии МЗ ДНР, **Глухов А.В.**

*Республиканская научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы внутренних болезней и семейной медицины»*

Г. Донецк, 18 мая 2023 г.

Актуальность

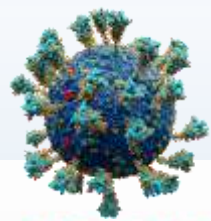
- ✓ *Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, поставила перед мировым медицинским сообществом целый ряд проблем.*
- ✓ *Исход COVID-19 во многом зависит от наличия у пациента сопутствующих заболеваний.*



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 усложнилась 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)

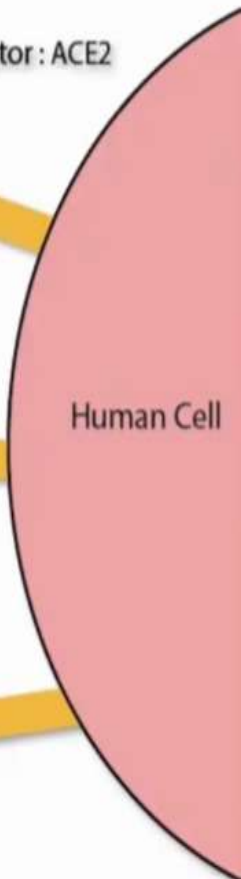
SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2 после активации белка шипа трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2

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

80% бессимптомное и легкое течение



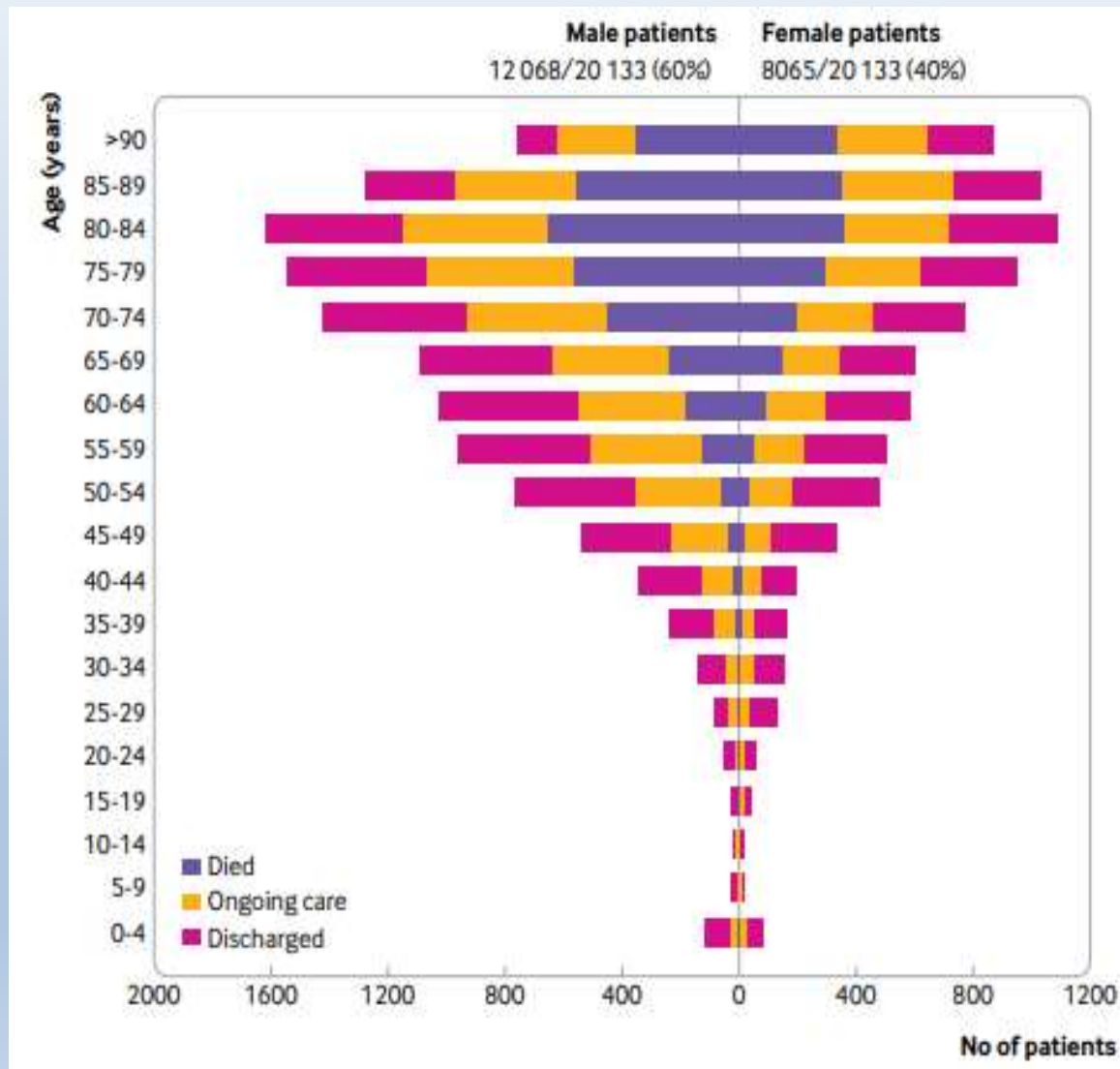
SARS-CoV-2 Receptor : ACE2



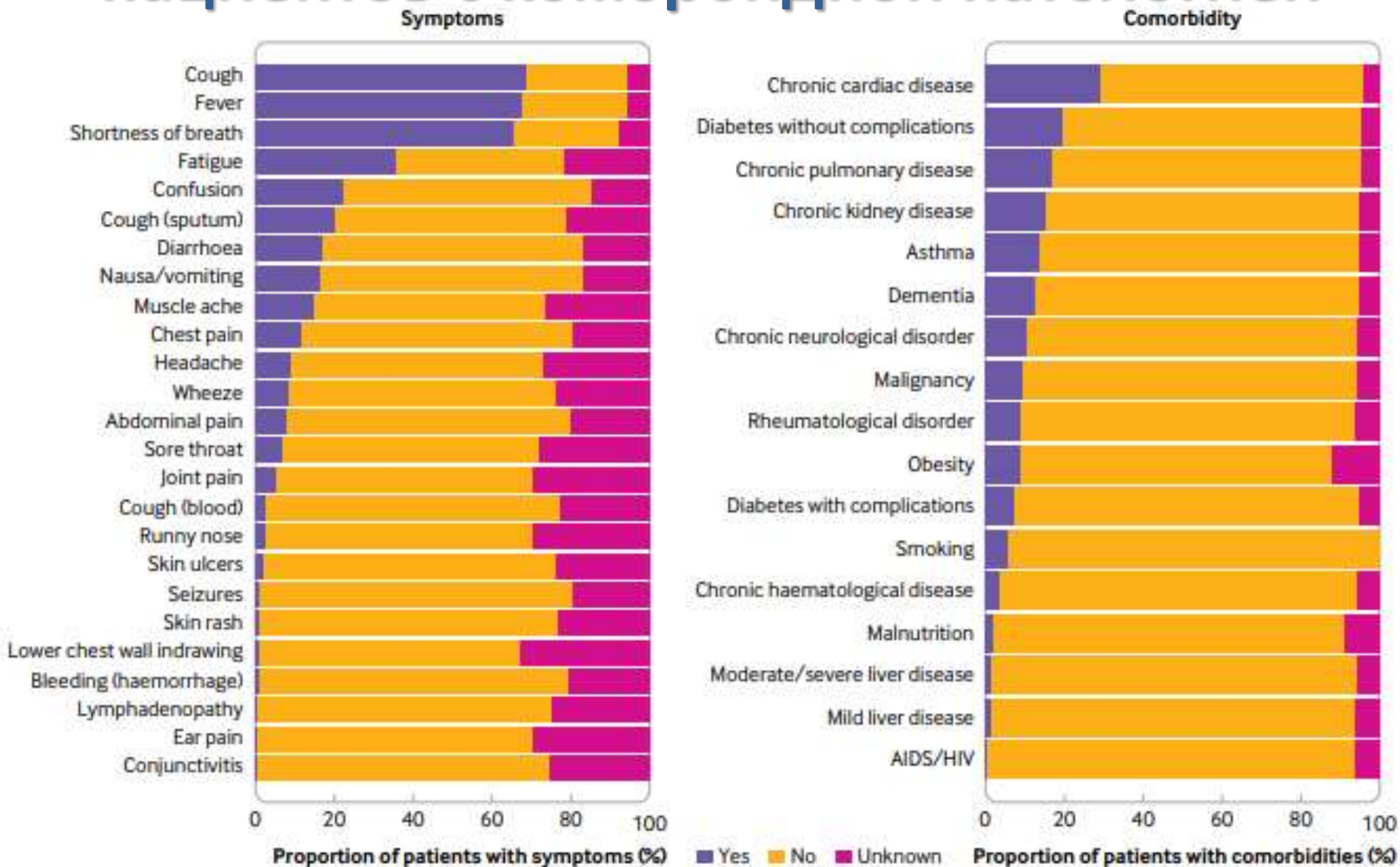
Hoffmann M, et al. Cell. March 5, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. [epub ahead of print].

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

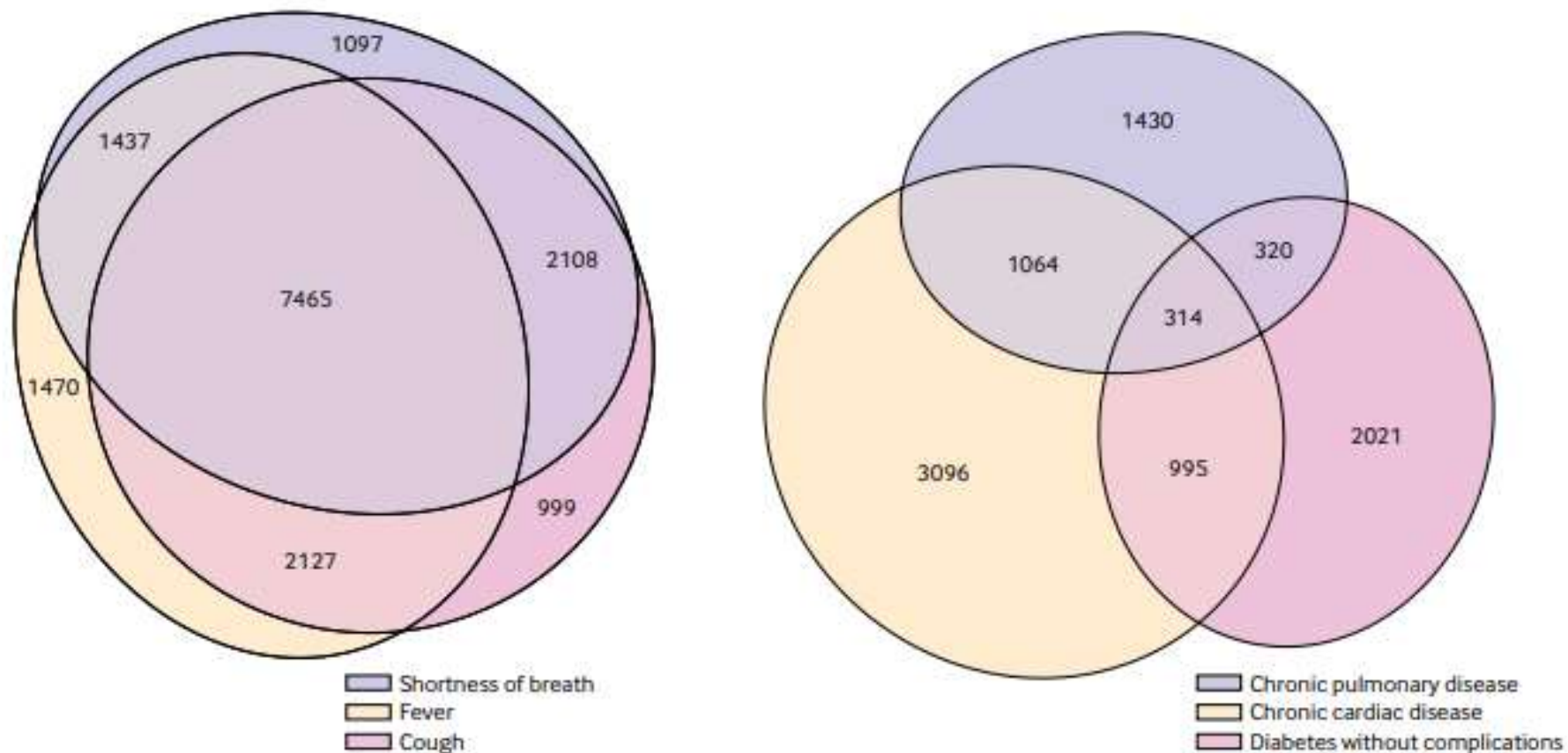
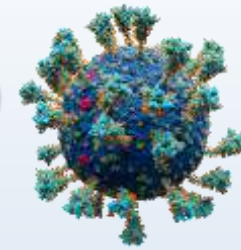


Fig 2 | Presenting symptoms and comorbidities in patients in hospital with coronavirus disease 2019 (covid-19). Top left panel: symptoms by frequency of presentation (see table E1 for values); lower left panel: scaled Euler diagram of overlap of commonest symptoms; top right panel: comorbidities by frequency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



БА и COVID-19



- Эксперты GINA-2021/22 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.

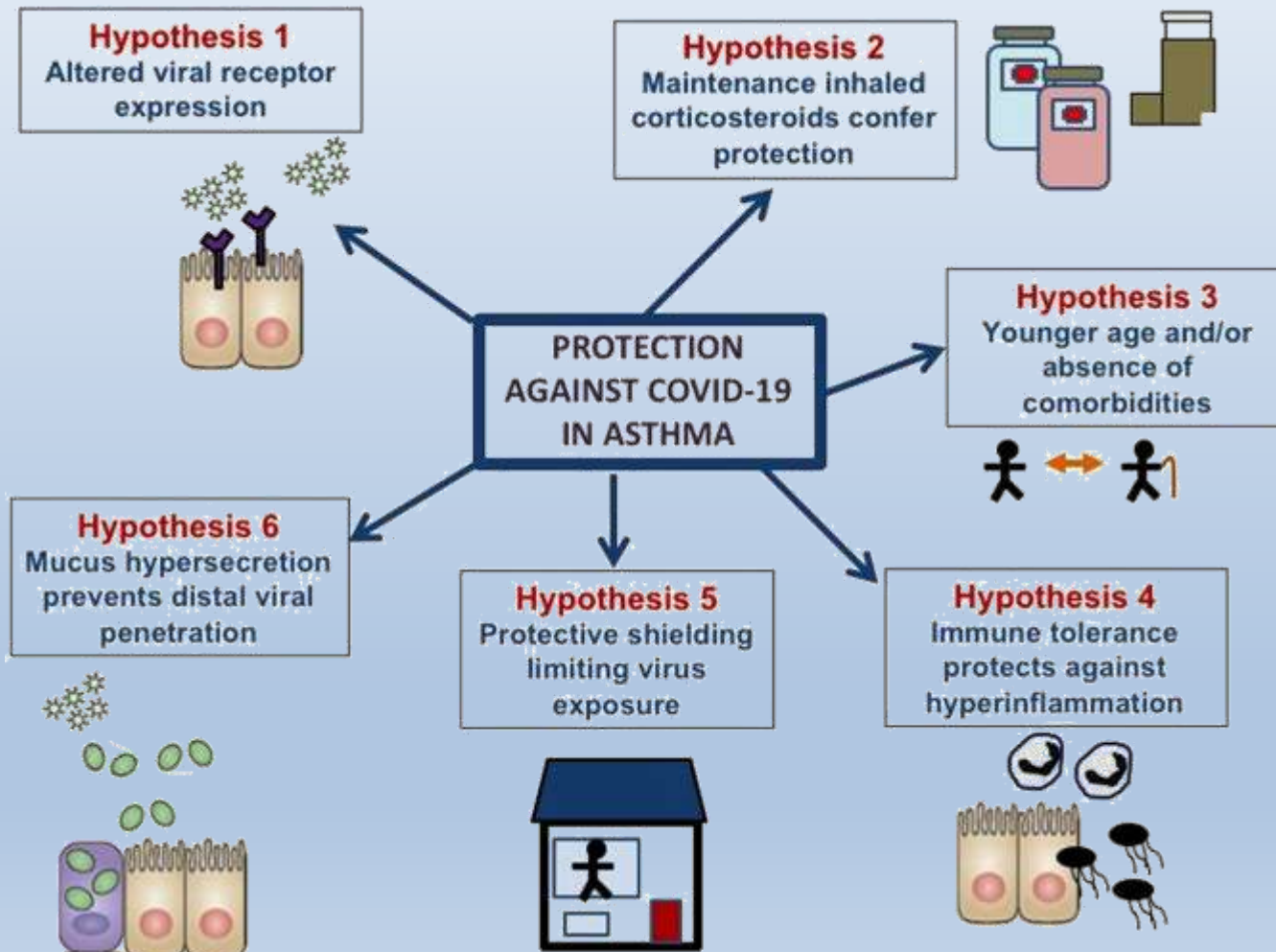


Потенциальный риск тяжелой формы COVID-19 у пациентов с БА

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.

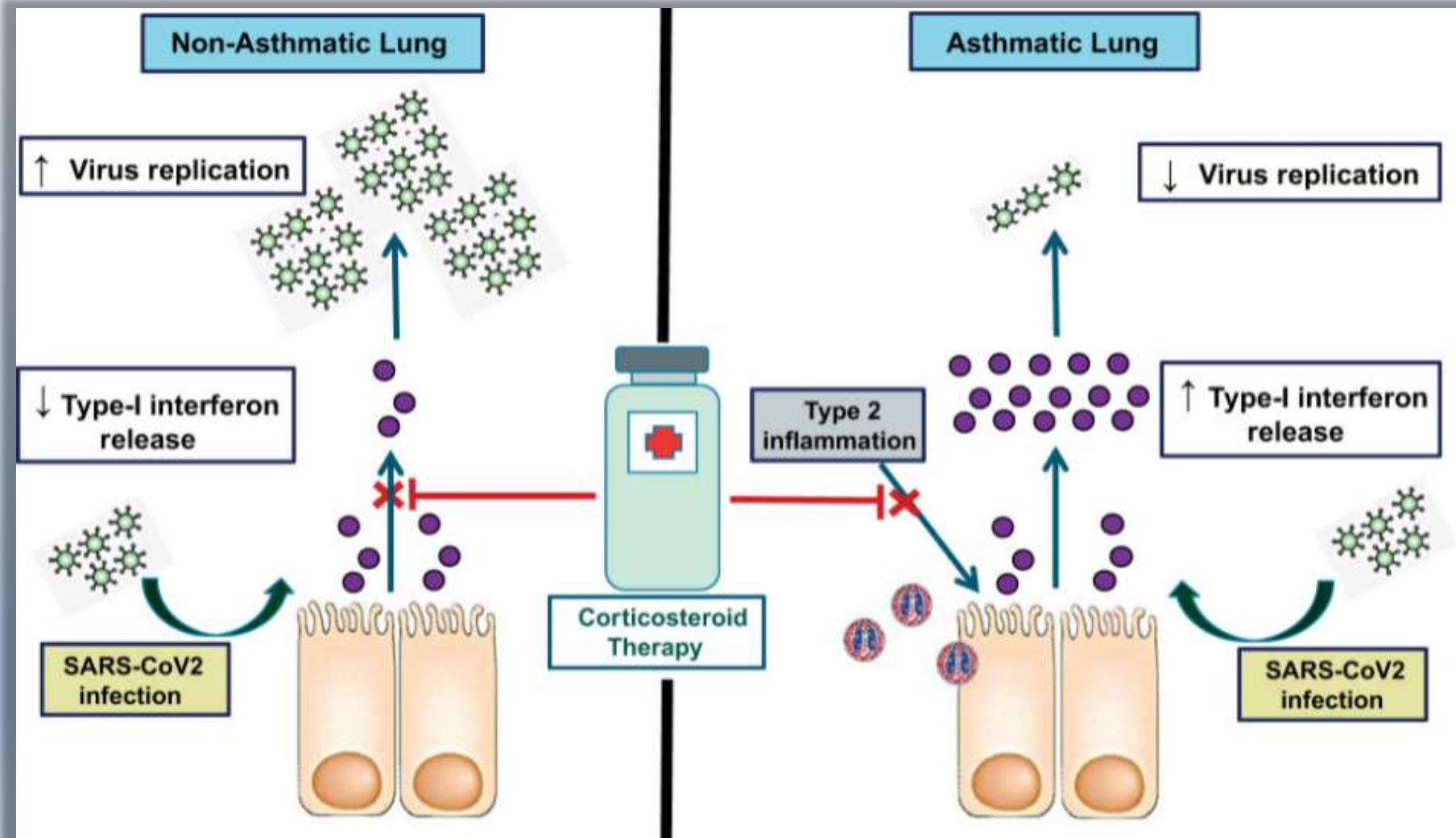
Гипотезы, объясняющие низкую распространенность БА среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, и лучшие клинические исходы



Гипотезы, объясняющие низкую распространённость 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!



GINA 2019

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

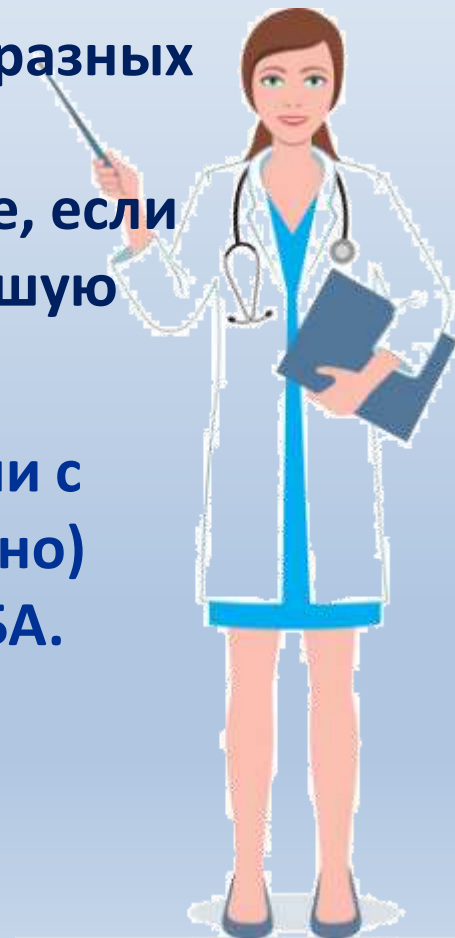
➤ И Novel START, и PRACTICAL включали исследование маркеров воспаления:

❖ 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

GINA 2020
Box 3-5A

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:
Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient preferences and goals



Asthma medication options:
Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER
to prevent exacerbations and control symptoms

STEP 1
As-needed low dose ICS-formoterol*

STEP 2
Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol*

STEP 3
Low dose ICS-LABA

Other controller options

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 ‡

Add low dose ICS, but consider side-effects

PREFERRED RELIEVER

As-needed low dose ICS-formoterol*

As-needed low dose ICS-formoterol for patients prescribed maintenance and reliever therapy ‡

Other reliever option

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 2021/22

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.



2021/22

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.



2021/22

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).



2021/22

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.



2021/22

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)).*



2021/22

Вакцинация

ОСОБЕННОСТИ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
В УСЛОВИЯХ COVID-19



- 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.



Благодарим за внимание!