

doi: 10.21518/1561-5936-2020-9-46-50

Бронхиальная астма: принципиальные изменения в новом руководстве GINA (2019)

Алексей Водовозов, врач-терапевт высшей категории, «Ремедиум»

Новое руководство Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA) вызвало бурное обсуждение специалистов. В 2018 г. была опубликована очередная версия, но уже в 2019 г. появился ее пересмотр. В первую очередь это связано с пересмотром отношения к бета-2-агонистам короткого действия, однако и на других этапах лечения бронхиальной астмы, особенно на ранних, подходы существенно изменились. Акцент сделан на низкодозовых ингаляционных кортикостероидах, поскольку по ним накопилась достаточно качественная доказательная база. По сути, предложения GINA 2019 г. сводятся к отказу от сложившейся клинической практики и переходу к принципиально иным подходам ведения бронхиальной астмы, прежде всего, легкой ее формы.

Ключевые слова: GINA, бронхиальная астма, ингаляционные кортикостероиды, бета-2-агонисты, клиническое руководство

Bronchial asthma: fundamental changes in the new GINA guidelines (2019)

Aleksey Vodovozov, a general practitioner of the highest qualification grade, Remedium

The new guidelines of the Global Initiative for Asthma (GINA) has inspired a heated discussion among experts. The next version was published in 2018, but its revision appeared as early as in 2019. This is primarily due to the revision of the attitude towards short-acting beta-2-agonists, however, the approaches have changed significantly at other stages of bronchial asthma treatment as well, especially at the early stages. The emphasis has been placed on low-dose inhaled corticosteroids, as they have accumulated an evidence base at an adequate quality level. In fact, the 2019 GINA proposals are reduced to discontinuation of the common clinical practice and switching to fundamentally different approaches to the management of bronchial asthma, especially its mild form.

Keywords: GINA, bronchial asthma, inhaled corticosteroids, beta-2 agonists, clinical guidelines

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся нарушением бронхиальной проходимости [1], создающее значительный уровень заболеваемости и смертности в России и во всем мире [2]. Хотя в большинстве стран доступны методы лечения, основанные на принципах доказательной медицины, терапия БА все еще остается неоптимальной, а смертность, связанная с БА, продолжает вызывать обеспокоенность у медицинского сообщества [3].

В целом считается, что от 50 до 75% пациентов с БА страдают легкой ее формой [4], однако и у этой когорты пациентов достаточно высок риск развития осложнений и летального исхода [5, 6]. По различным оценкам, частота тяжелых обострений при легкой форме БА колеблется от 0,12 до 0,77 на одного пациента в год, также у таких пациентов регистрируется от 30 до 40%

обострений, требующих неотложной медицинской помощи [4]. Именно поэтому в настоящее время наблюдается сосредоточенность на предотвращении риска осложнений у любых пациентов с БА, в том числе и с легкой ее формой.

НОВЫЙ ПОДХОД GINA

Глобальная инициатива по бронхиальной астме (GINA) была создана в 1993 г. Всемирной организацией здравоохранения и Национальным институтом сердца, легких и крови США. Долгое время руководства GINA были основой для диагностики и лечения БА во всем мире, однако после выхода обновленного руководства 2019 г. [7] в социальных сетях стали появляться комментарии врачей-специалистов с общим посылом: «GINA пошла против многолетней клинической практики». Что же стало причиной такой реакции? Прежде всего, бета-2-агонисты короткого действия (Б2АКД).

В прошлых версиях руководства GINA предполагалось, что легкие формы БА у взрослых можно лечить любыми ЛС, облегчающими состояние, в том числе Б2АКД, как в виде монотерапии, так и в комбинации с низкодозовыми ингаляционными кортикостероидами (НДИКС). Однако редкость приступов у таких пациентов нередко ведет к низкой приверженности терапии НДИКС [8–10], полагаясь в основном на Б2АКД, особенно если они доступны без рецепта, что способствует злоупотреблению этой группой препаратов [8]. Связано это с тем, что эффект Б2АКД пациенты обычно чувствуют сразу, в отличие от эффекта НДИКС, который наступает небыстро. Такая тактика негативно отражается как на частоте обострений, так и на летальных исходах БА [11, 12].

Новые рекомендации GINA 2019 г. содержат значительные сдвиги в лечении БА на первом и втором

ТАБЛИЦА 1. Основные отличия руководств GINA 2018 и 2019 гг.

Этап	Варианты терапии	GINA 2018	GINA 2019
Первый (пациенты с приступами БА менее чем 2 раза в месяц без риска обострений)	Предпочтительный	Б2АКД по необходимости	НДИКС + формотерол (офф-лейбл) по мере необходимости
	Прочие	Ежедневные ингаляции НДИКС	Применение НДИКС каждый раз, когда применяется Б2АКД , как в виде комбинации в ингаляторе, так и в виде отдельных ингаляторов
Второй	Предпочтительный	Ежедневные ингаляции НДИКС	Ежедневные ингаляции НДИКС НДИКС + формотерол (офф-лейбл)
	Прочие	Ежедневные дозы антагонистов рецепторов лейкотриенов Комбинация НДИКС + пролонгированные бета-2-агонисты	НДИКС каждый раз, когда применяются Б2АКД (офф-лейбл) Ежедневные дозы антагонистов рецепторов лейкотриенов Комбинация НДИКС + пролонгированные бета-2-агонисты*

* Данный вариант приводит к более выраженному улучшению симптомов, но более затратен при аналогичной частоте обострений, чем предыдущий вариант.

ТАБЛИЦА 2. Доказательная база по стратегии применения комбинации НДИКС и формотерола

Наименование КИ	Symbicort Given as Needed in Mild Asthma 1 (SYGMA 1) [13]	Symbicort Given as Needed in Mild Asthma 2 (SYGMA 2) [8]
Дизайн КИ	Двойное слепое мультицентровое параллельное, фаза III	Двойное слепое мультицентровое параллельное, фаза III
Длительность КИ	52 недели	52 недели
Участники	Критерии включения: 12 лет и старше, диагностированная минимум за 6 месяцев до начала КИ легкая форма БА; нуждающиеся в лечении на втором этапе Средний возраст 39,6 ± 16,6 лет	Критерии включения: 12 лет и старше, диагностированная минимум за 6 месяцев до начала КИ легкая форма БА; нуждающиеся в лечении на втором этапе Средний возраст 41,0 ± 17,0 лет
n =	3849	4215
Терапия по группам	Дважды в день плацебо + по необходимости тербуталин (0,5 мг) Дважды в день плацебо + по необходимости будесонид-формотерол (200/6 мкг) Будесонид два раза в день (200 мкг) + тербуталин по мере необходимости (0,5 мг)	Дважды в день плацебо + по необходимости будесонид-формотерол (200/6 мкг) Будесонид два раза в день (200 мкг) + тербуталин по мере необходимости (0,5 мг)
Основной результат	Число недель с хорошо контролируемой БА	Годовой показатель тяжелых обострений
Вывод	Ингаляционный будесонид-формотерол по необходимости обеспечивал превосходный контроль симптомов БА по сравнению с тербуталином по необходимости, но уступал поддерживающей терапии будесонидом. Частота обострений при применении двух схем, содержащих будесонид, была одинаковой и ниже, чем в группе, принимавшей только тербуталин. Будесонид-формотерол, используемый по мере необходимости, приводил к значительному снижению воздействия кортикостероидов	Применение ингаляционного будесонид-формотерола по необходимости не уступало поддерживающей терапии будесонидом в отношении годовой частоты тяжелых обострений астмы, но уступало в контроле симптомов. Будесонид-формотерол, используемый по мере необходимости, приводил к значительному снижению воздействия глюкокортикоидов

этапах лечения из пяти. Эти изменения можно рассматривать как принципиально иной подход к лечению пациентов с легкой формой

БА, новые рекомендации подтверждают наличие данных, свидетельствующих о небезопасном злоупотреблении Б2АКД при отсутствии

доступа к НДИКС. Различия между рекомендациями по лечению GINA 2018 и 2019 гг. приведены в табл. 1. Краткое изложение клинических

ТАБЛИЦА 3. Доказательная база по применению НДИКС + Б2АКД			
Наименование КИ	BEST (Beclomethasone plus Salbutamol Treatment) [14]	BASALT (Best Adjustment Strategy for Asthma in the Long Term) [15]	TREXA (Treating Children to Prevent Exacerbations of Asthma) [16]
Дизайн КИ	Двойное слепое рандомизированное параллельное групповое двойное фиктивное	С множественным ослеплением, параллельное групповое рандомизированное плацебо-контролируемое	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое параллельное групповое с 4 разновидностями терапии
Длительность КИ	6 месяцев	9 месяцев	44 недели
Участники	Пациенты с диагностированной легкой формой персистирующей БА в возрасте 18–65 лет	Пациенты старше 18 лет с диагностированной легкой или среднетяжелой формой БА, хорошо контролируемой НДИКС	Пациенты с диагностированной легкой формой персистирующей БА в возрасте 6–18 лет
n =	466	342	843
Терапия по группам	Плацебо 2 раза в день + беклометазон (250 мкг) и сальбутамол (100 мкг) по мере необходимости в одном ингаляторе Плацебо 2 раза в день + сальбутамол (100 мкг) по мере необходимости Дважды в день беклометазон (250 мкг) + сальбутамол (100 мкг) по мере необходимости Дважды в день беклометазон (250 мкг) + сальбутамол (100 мкг) в одном ингаляторе + сальбутамол (100 мкг) по мере необходимости	Доза беклометазона, корректируемая с использованием подхода, основанного на оценке врача (РАВА) Доза беклометазона, корректируемая с использованием подхода на основе биомаркеров (ВВА) Доза беклометазона, корректируемая в зависимости от симптомов (потребность в сальбутамол), то есть в основе подхода, основанного на симптомах (SBA)	Дважды в день беклометазон (40 мкг) + по необходимости беклометазон (40 мкг) с сальбутамолом (90 мкг) Дважды в день беклометазон (40 мкг) + плацебо по мере необходимости с сальбутамолом (90 мкг) Дважды в день плацебо + по необходимости беклометазон (40 мкг) с сальбутамолом (90 мкг) Дважды в день плацебо + по мере необходимости плацебо с сальбутамолом (90 мкг)
Первичная конечная точка	Утренняя предельная скорость потока воздуха при выдохе	Время до первой неудачи медикаментозного лечения	Время до обострения, потребовавшего применение преднизолона
Вывод	Симптом-управляемое использование НДИКС с Б2АКД в одном ингаляторе столь же эффективно, как поддерживающая терапия НДИКС, и связано с более низкой кумулятивной дозой ИКС	Ни стратегия SBA, ни стратегия ВВА для терапии НДИКС не превосходили стандартную стратегию РАВА для результата неудачи лечения. Среднемесячная вдыхаемая доза беклометазона была самой низкой в группе SBA	Ежедневное применение НДИКС было наиболее эффективным средством для предотвращения обострений. НДИКС в сочетании с Б2АКД по мере необходимости был более эффективен в уменьшении частоты и числа обострений, по сравнению с Б2АКД, и имел самую низкую суточную дозу ИКС. Следует избегать «спасательных» процедур с использованием только Б2АКД

испытаний, подтверждающих эти рекомендации, приведено в табл. 2 и 3.

Б2АКД являются высокоэффективными бронходилататорами с быстрым началом действия, позволяющими немедленно облегчить симптомы, связанные с бронхоспазмом, и имеют решающее значение в лечении острого приступа БА [17]. Однако более ранние исследования

показали, что более широкое использование Б2АКД в отсутствие эффективного противовоспалительного лечения было связано с повышенным риском обострений астмы, госпитализации и смертельных исходов, связанных с БА, а также повышенным уровнем воспалительных проявлений в дыхательных путях [11, 12, 18, 19]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эти

неблагоприятные эффекты Б2АКД не обязательно являются результатом прямого действия лекарств, они могут активно использоваться пациентами вместо обычных комбинаций ИКС или ИКС с пролонгированными бета-2-агонистами (LABA) и маскировать ухудшение симптомов БА [17]. Таким образом, новые рекомендации GINA 2019 г. не поддерживают монотерапию Б2АКД на первом

этапе лечения. Предпочтительная терапия на первом этапе по новым представлениям включает низкую дозу комбинации ИКС и формотерола (офф-лейбл), где эта комбинация также служит в качестве «облегчающего» средства.

Для пациентов, нуждающихся в лечении на втором этапе, рекомендации GINA 2019 г. сохранили предыдущую рекомендацию для предпочтительного лечения в виде суточного приема НДИКС с низкой же дозой Б2АКД при необходимости. Это основано на совокупных данных, свидетельствующих о том, что регулярное применение ИКС в низких дозах существенно уменьшает проявление астмы, улучшает функцию легких и качество жизни, а также снижает риск серьезных обострений, госпитализаций или смерти, также очевидны преимущества НДИКС даже при легкой астме [20].

Другим предпочтительным вариантом терапии на втором этапе в рекомендациях GINA 2019 г. является вновь включенная в них комбинация низких доз ИКС + формотерол (офф-лейбл) по мере необходимости, которая отражает клиническое беспокойство специалистов по поводу несоблюдения рекомендаций по приему регулярных НДИКС у пациентов с более легкими формами астмы (нуждающихся в лечении на первом и втором этапах) и последующее воздействие монотерапии Б2АКД с таким нарушением режима лечения. GINA в 2019 г. также добавила новую рекомендацию – «НДИКС, принимаемые всякий раз, когда применяется Б2АКД» (офф-лейбл, комбинированные/раздельные ингаляторы) на втором этапе.

Следует подчеркнуть, что новые рекомендации по лечению на основе симптомов или по необходимости (предпочтительный вариант) в GINA 2019 г. были основаны только на двух исследованиях комбинации будесонид + формотерол [8, 13] как лучших доступных доказательствах на тот момент. После выхода обновленных рекомендаций были опубликованы результаты исследования Novel

START [21], также поддерживающие эти изменения.

Есть еще несколько вопросов, которые до сих пор неясны, например, пока неизвестно, каково долгосрочное влияние этих стратегий на воспаление дыхательных путей, гиперчувствительность, ремоделирование и смертность от БА по сравнению с регулярным использованием ИКС. Эдиториал в Европейском респираторном журнале высветил несколько практических вопросов, которые должны быть решены прежде, чем будет реализована стратегия прекращения применения монотерапии Б2АКД [17]. Наличие или отсутствие конкретных ЛС, а также нормативная база по применению комбинации ИКС + формотерол могут служить ограничениями в некоторых странах. Другая проблема заключается в том, что роль комбинации ИКС + формотерол или применения ИКС всякий раз, когда используется Б2АКД, в ситуациях, когда монотерапия Б2АКД используется при обострении астмы, пока еще не оценена [17].

Публикация исследования ИКС при эозинофильно-отрицательной астме (SIENA) еще больше усиливает противоречия [22]. Авторы провели 42-недельное рандомизированное трехпериодное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование, в которое были включены пациенты в возрасте не менее 12 лет с легкой формой БА и резистентной БА. Пациенты были классифицированы в соответствии с уровнем эозинофилов мокроты (высокий, если этот показатель $\geq 2\%$, или низкий, если он $\leq 2\%$). Пациенты получали мометазон, тиотропия бромид или плацебо. Первичной конечной точкой была реакция на мометазон по сравнению с плацебо и тиотропия бромидом, по сравнению с плацебо, среди пациентов с низким уровнем эозинофилов мокроты. Была использована комплексная конечная точка, которая включала неудачу лечения, количество дней контроля БА

и ОФВ1. Среди пациентов с низким уровнем эозинофилов мокроты процент пациентов, у которых был лучший ответ на мометазон (57%), чем на плацебо, существенно не отличался от процента, у которого был лучший ответ на тиотропия бромид (60%), чем на плацебо. В группе с высоким уровнем эозинофилов мокроты ИКС показали достоверно лучшие результаты. Несмотря на то что исследование SIENA имело небольшую выборку и относительно короткий период последующего наблюдения, его результаты дают сигнал к рассмотрению терапии, основанной на фенотипе, а не к общим рекомендациям, то есть к низким дозам ИКС для всех пациентов с легкой формой астмы [23].

ВЫВОД

В рекомендациях GINA 2019 г. подчеркиваются существенные обновления в терапии легкой формы БА, и эти рекомендации действительно представляют собой явное отклонение от десятилетней клинической практики, предписывающей использовать только лечение Б2АКД на основе симптомов у пациентов с легкой формой астмы. В то время как новые включения стратегий, такие как ИКС + формотерол на основе симптомов (при необходимости) и ИКС каждый раз, когда применяется Б2АКД, основаны на данных нескольких ключевых клинических исследований, хотя накопление информации по этому вопросу еще идет и сравнить эффективность предложенных стратегий для действительных конечных точек еще предстоит прояснить.

Также остается ряд вопросов, касающихся реализации этих стратегий в глобальном масштабе и их долгосрочных последствий у пациентов с легкой формой БА. Необходимы дальнейшие обсуждения по этому вопросу. Тем не менее не исключено, что перед нами – перспективные подходы, которые будут активно использоваться в ближайшем обозримом будущем.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Визель А.А. Бронхиальная астма: современные тенденции в лечении. *Вестник современной клинической медицины*. 2011;4(3):14–17.
2. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H., Abera S.F., Agrawal A., Ahmed M.B. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691–706.
3. Ebmeier S., Thayabaran D., Braithwaite I., Bénamara C., Weatherall M., Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO mortality database from 46 countries (1993–2012). *Lancet*. 2017;390(10098):935–945.
4. Dusser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591–604.
5. Levy M.L., Andrews R., Buckingham R., Evans H., Francis C., Houston R. et al. *Why asthma still kills: the National Review of asthma deaths (NRAD) confidential enquiry report*. London, UK: Royal College of Physicians; 2014.
6. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783–800.
7. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2019. Available at: <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/> (дата обращения: 24.02.2020).
8. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M., Barnes P.J., Zhong N., Keen C. et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877–1887.
9. Barnes C.B., Ulrik C.S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015;60(3):455–468.
10. Beasley R., Weatherall M., Shirtcliffe P., Hancox R., Reddel H.K. Combination corticosteroid/beta-agonist inhaler as reliever therapy: a solution for intermittent and mild asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):39–41.
11. Suissa S., Ernst P., Boivin J.F., Horwitz R.I., Habbick B., Cockcroft D. et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3):604–610.
12. Stanford R.H., Shah M.B., D'Souza A.O., Dhamane A.D., Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):403–407.
13. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D., Barnes P.J., Zhong N., Keen C. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865–1876.
14. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P., Paggiaro P., Olivieri D., Pozzi E. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040–2052.
15. Calhoun W.J., Ameredes B.T., King T.S., Icitovic N., Bleecker E.R., Castro M. et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(10):987–997.
16. Martinez F.D., Chinchilli V.M., Morgan W.J., Boehmer S.J., Lemanske R.F. Jr., Mauger D.T. et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):650–657.
17. Martin M.J., Harrison T.W. Is it time to move away from short-acting beta-agonists in asthma management? *Eur Respir J*. 2019;53(4).
18. Aldridge R.E., Hancox R.J., Robin Taylor D., Cowan J.O., Winn M.C., Frampton C.M. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1459–1464.
19. Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G., Lake D.C., Li Q., Flannery E.M. et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet*. 1990;336(8728):1391–1396.
20. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S., Tan W.C., Chen Y.Z., Jorup C. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*. 2017;389(10065):157–166.
21. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K., Braithwaite I., Ebmeier S., Hancox R.J. et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med*. 2019;380:2020–2030.
22. Lazarus S.C., Krishnan J.A., King T.S., Lang J.E., Blake K.V., Covar R. et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2009–2019.
23. Wong G.W.K. How should we treat patients with mild asthma? *N Engl J Med*. 2019;380(21):2064–2066.



кроме того...

Roche и Atea Pharmaceuticals приступили к разработке препарата для лечения COVID-19

Roche и Atea Pharmaceuticals объявили об объединении усилий в разработке, производстве и обеспечении доступности по всему миру перорального препарата прямого противовирусного действия (ППД) AT-527. AT-527 может стать первым лекарством для пероральной терапии амбулаторных пациентов с COVID-19. Механизм действия AT-527 заключается в блокаде вирусной РНК-

полимеразы – фермента, необходимого для репликации вируса; в настоящее время препарат изучается в клиническом исследовании II фазы у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. В клиническом исследовании III фазы, начало которого ожидается в I квартале 2021 г., будет изучаться потенциальное применение препарата у амбулаторных пациентов. Кроме того, AT-527 может рассматриваться как препарат для применения с целью постконтактной профилактики заболелания.